

ACTA CLINICA

O depresijama

VLADIMIR R. PAUNOVIĆ, GOST UREDNIK

VOLUMEN 5 ● BROJ 3 ● OKTOBAR 2005.

Klinički centar Srbije, BEOGRAD

UREDNIK

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

SEKRETAR

Docent dr sc. med. Aleksandra Kendereški

REDAKCIJA

Profesor dr sc. med. Slobodan Apostolski

Profesor dr sc. med. Zorana Vasiljević

Profesor dr sc. med. Dragoslava Đerić

Profesor dr sc. med. Vojko Đukić

Profesor dr sc. med. Petar Đukić

Profesor dr sc. med. Vladimir Kostić, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Zoran Krivokapić, FRCS

Profesor dr sc. med. Zoran Latković

Profesor dr sc. med. Tomica Milosavljević

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović

Profesor dr sc. med. Predrag Peško

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović

Profesor dr sc. med. Ruben Han

IZDAVAČKI SAVET

Akademik profesor dr sc. med. Ljubiša Rakić, predsednik

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Bošnjaković

Profesor dr sc. med. Vladimir Bumbaširević, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sc. med. Živojin Bumbaširević

Profesor dr sc. med. Felipe F. Casanueva, Španija

Profesor dr sc. med. Bogdan Đuričić, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Kanjuh

Profesor dr sc. med. Joseph Nadol, SAD

Akademik profesor dr sc. med. Miodrag Ostojić

Profesor dr sc. med. Michel Paparella, SAD

Akademik profesor dr sc. med. Ivan Spuziće

Akademik profesor dr sc. med. Vojin Šulović

Akademik profesor dr sc. med. Veselinka Šušić

RECENZENTI

Profesor dr sc. med. Petar Đukić, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije

LEKTOR

Vesna Kostić

SPISAK DO SADA IZDATIH BROJEVA ČASOPISA ACTA CLINICA:

2001. godina (Volumen 1):

Broj 1. (decembar) HIV infekcija – Gost urednik Đorđe Jevtović

2002. godina (Volumen 2):

Broj 1. (april) *Helicobacter pylori* - Gost urednik Tomica Milosavljević

Broj 2. (avgust) Opstipacija - Gost urednik Zoran Krivokapić

Broj 3. (novembar) Interventna radiologija u klinickoj medicini - Gost urednik Željko Marković

2003. godina (Volumen 3):

Broj 1. (mart) Bolničke infekcije - Gost urednik Milorad Pavlović

Broj 2. (jun) Nagluvost i gluvoća - Gost urednik Dragoslava Đerić

Broj 3. (novembar) Prelomi kuka - Gost urednik Borislav Dulić

2004. godina (Volumen 4):

Broj 1. (februar) Hronična opstruktivna bolest pluća - Gost urednik Vesna Bošnjak-Petrović

Broj 2. (jun) Funkcionalna ispitivanja u endokrinologiji - Gost urednik Svetozar Damjanović

Suplement 1. (jun) Trakcione povrede brahijalnog pleksusa - Gost urednik Miroslav Samardžić

Broj 3. (oktobar) Glavobolje - Gost urednik Jasna Zidverc-Trajković

2005. godina (Volumen 5):

Broj 1. (februar) Biološki efekti jonizujućeg zračenja - Gost urednik Ruben Han

Broj 2. (maj) Preventabilno slepilo - Gost urednik Zoran Latković

Sledeći brojevi:

2006. godina:

1. Akutni koronarni sindrom – Gost urednik Zorana Vasiljević

2. Bolesti neuromišićne spojnice – Gost urednik Slobodan Apostolski

3. Veštačke valvule – Gost urednik Petar Đukić

GOST UREDNIK

VLADIMIR R. PAUNOVIĆ, dr sci med, specijalista neuropsihijatar, redovni profesor psihijatrije, šef Katedre psihijatrije Medicinskog fakulteta u Beogradu, Savetnik i Načelnik odeljenja na Klinici za psihotične poremećaje Instituta za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd.

SARADNICI

ALEKSANDAR DAMJANOVIĆ, dr sci med, specijalista neuropsihijatar, asistent na Katedri psihijatrije Medicinskog fakulteta u Beogradu, Klinika za psihotične poremećaje Instituta za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd.

MAJA IVKOVIĆ, mr sci, specijalista psihijatar, Odeljenje za afektivne poremećaje, Klinika za psihotične poremećaje Instituta za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd.

SLAVENKA JANKOVIĆ, dr sci med, specijalista epidemiolog, redovni profesor na Katedri epidemiologije Medicinskog fakulteta u Beogradu.

MIROSLAVA JAŠOVIĆ-GAŠIĆ, dr sci med, specijalista neuropsihijatar, redovni profesor na Katedri psihijatrije Medicinskog fakulteta u Beogradu, Načelnik odeljenja na Klinici za psihotične poremećaje Instituta za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd.

ALEKSANDAR A. JOVANOVIĆ, dr sci med, specijalista neuropsihijatar, docent na Katedri psihijatrije Medicinskog fakulteta u Beogradu, Načelnik odeljenja za sudsku psihijatriju Instituta za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd.

MILAN LATAS, dr sci med, specijalista psihijatar, naučni saradnik medicinskog fakulteta u Beogradu, Klinika za parcijalnu hospitalizaciju Instituta za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd.

NADA MARIĆ, dr sci med, specijalista psihijatar, asistent na Katedri psihijatrije Medicinskog fakulteta u Beogradu, Klinika za psihotične poremećaje Instituta za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd.

LIDIJA STEFANOVIĆ, specijalista psihijatar, Centar za psihofarmakoterapiju, Institut za mentalno zdravlje, Beograd.

IVANA TIMOTIJEVIĆ, dr sci med, specijalista neuropsihijatar, redovni profesor na Katedri psihijatrije Medicinskog fakulteta u Beogradu, Šef centra za psihofarmakoterapiju, Institut za mentalno zdravlje, Beograd.

OLGA ŽIVANOVIĆ, dr sci med, specijalista neuropsihijatar, docent na Katedri psihijatrije Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Načelnik dnevne bolnice Klinike za opštu psihijatriju, Klinički centar, Novi Sad.

SADRŽAJ

Problemi taksonomije depresije: nemoć nozologije ili ustupak pragmatičnosti	9
Olga Živanović, Vladimir R. Paunović	
Učestalost i rasprostranjenost depresije u svetu i Srbiji	34
Slavenka Janković	
Patogeneza depresije - savremeni pogledi	42
Nada Marić, Miroslava Jašović-Gašić	
Biohemijske osnove depresije	47
Ivana Timotijević, Lidija Stefanović	
Klinički aspekti depresije	57
Ivana Timotijević, Lidija Stefanović	
Komorbiditet depresije	67
Milan Latas	
Terapija depresivnog poremećaja	75
Aleksandar Damjanović, Maja Ivković, Vladimir R. Paunović	
Forenzički aspekti depresije	83
Aleksandar A. Jovanović	
Uputstvo autorima	90

PREDGOVOR



PROF. DR VLADIMIR R. PAUNOVIĆ
Gost urednik

“Depesija je u nama i svuda oko nas.” Ovakva formulacija mogla bi da se tumači višestruko. Ukoliko ju je izgovorio čovek koji pod depresijom podrazumeva neraspoloženje i sam zastupa pesimističku, ili u mnogim slučajevima nažalost, realističku poziciju, rekli bismo da je u pitanju adekvatno emocionalno reagovanje i da to neraspoloženje pripada dijapazonu normalnih doživljavanja ljudske jedinke. Gde je međutim granica između neraspoloženja, normalne tuge, kao što je žalost za izgubljenom bliskom osobom, i depresije kao bolesti, koja se kako to iskustvo laika, i znanje profesionalaca pokazuju, ispoljava u nizu različitih oblika, od stalnog neraspoloženja koje traje, ometa opštu funkcionalnost i oštećuje kvalitet života, do teškog poremećaja koji obolelog u potpunosti isključuje iz normalnih životnih tokova, adekvatnih kontakata sa osobama iz okruženja i na kraju remeti sistem mišljenja odvođeci u irealan svet psihoze.

Statistiške analize pokazuju da svuda u svetu postoji svest o ogromnom značaju depresije kao oboljenja koje bitno utiče na ukupno zdravlje i funkcionalnost populacije. Zastupljenost različitih oblika depresije je velika, a količina vremena izgubljenog odnosno oduzetog od normalne profesionalne aktivnosti, porodičnih interakcija i najzad kvaliteta življenja, je ogromna. Istraživanja ukazuju na trend porasta ovih parametara, te već sada znamo da u tabeli dizabilitirajućih bolesti SZO, depresija zauzima nezavidno četvrto mesto i verovatno dalje napreduje.

Epidemiološka, klinička i farmakološka istraživanja koja bi trebalo da pomognu razjašnjavanju patogeneze depresija, pa i odgovarajućeg efikasnog tretmana, susrela su se od samih početaka sa problemima definisanja depresije kao kliničke kategorije. Ispostavilo se da se pod tom dijagnostičkom oznakom pojavljuje čitav niz kliničkih formi depresije, koje

se međutim razlikuju po intenzitetu ispoljavanja, karakteristikama toka, kvalitetu kognicije. Već od 70-tih godina prošlog veka razmatraju se problemi diferenciranja podoblika depresija, i razmatra se čitav niz dihotomija, koje su često osnova za razgraničavanje pojedinih formi depresije u Osmoj i Devetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti povreda i uzroka smrti (MKB). Te dihotomije koje smo razmatrali devedesetih godina prošlog veka, opstaju i danas, bez obzira na savremene klasifikacije, koje pragmatično i fenomenološki definišu pojedine oblike depresije.

Raznovrsnost kliničkih ispoljavanja depresije ponekad čini da se pojedini subentiteti u slučajevima konkretnih pacijenata, gotovo ne mogu prepoznati. Utoliko pre što se prema savremenim dijagnostičkim postavkama mogu pojaviti istovremeno, kao "dupla depresija" ili kao komorbiditetni poremećaj. Ogromna literatura i danas je posvećena istraživanju i definisanju jasnih karakteristika pojedinih podoblika depresije i mogućih specifičnih protokola za njihovo lečenje. Problem postaje složenijim kada se zna da depresiju često prate i drugi, komorbiditetni mentalni poremećaji, a da je ona sama, čest pratilac somatskih oboljenja. Otuda problemi primene posebnih terapijskih protokola u slučajevima nedovoljnog odgovora na standardno lečenje, zatim u situaciji postojanja posebnih oblika depresije ili depresije udružene sa drugim psihičkim poremećajima, i najzad depresije uz istovremeno postojanje somatske afekcije, koja i sama zahteva poseban farmakološki tretman .

Ideje o samouništenju, pokušaji samoubistva ili ostvareni suicid nisu retki, ali su uvek dramatični pratioci depresije, koji pored obolelog pogađaju i sve osobe iz okruženja, porodicu, poznanike, kolege sa radnog mesta i svakako, terapeute. Samoubistvo je, pored ostalih faktora vezanih za socijalne kompetencije obolelog, neretko predmet forenzičkih razmatranja, pa i pravnih postupaka.

Uređujući ovu svesku Časopisa, pokušali smo da iz pera autentičnih profesionalaca damo prikaz savremenih viđenja osnovnih problema vezanih za depresivne poremećaje naznačenih u ovom pristupnom tekstu, stavove o njihovom rešavanju kao i nedoumice koje traže nova istraživanja i efikasnija rešenja.

Prof dr Vladimir R. Paunović
Beograd, oktobar 2005.

PROBLEMI TAKSONOMIJE DEPRESIJE: NEMOĆ NOZOLOGIJE ILI USTUPAK PRAGMATIČNOSTI

Olga Živanović¹, Vladimir R. Paunović²,

¹ *Klinika za Opštu psihijatriju, Institut za Psihijatriju, Klinički Centar Novi Sad*

² *Institut za Psihijatriju, Klinički Centar Srbije, Beograd*

Adresa autora:

Olga Živanović, docent, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Institut za Psihijatriju Kliničkog Centra u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 7-9, 21000 Novi Sad; e-mail: olgat@EUnet.yu

ISSUES IN THE TAXONOMY OF DEPRESSION: FAILURE OF THE NOSOLOGY OR A COMPROMISE TO PRAGMATISM

Olga Živanović¹, Vladimir R. Paunović²,

¹ *Department of General Psychiatry, Institute of Psychiatry, Clinical Centre Novi Sad*

² *Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade*

Authors address:

Olga Živanović, MD, PhD, Assoc. Prof., Institute of Psychiatry, Clinical Centre Novi Sad, Hajduk Veljkova 7-9, 21000 Novi Sad, Serbia & Montenegro; e-mail: olgat@EUnet.yu

SAŽETAK

U drugoj polovini dvadesetog veka činjenica da su stope relijabilnosti i validnosti psihijatrijskih dijagnoza neprihvatljivo niske podstakla je brojne rasprave i niz istraživanja koja su dovela do napuštanja tradicionalnih principa podele psihičkih poremećaja prema nepotvrđenim pretpostavkama o etiopatogenezi i sledstvenog uvođenja u upotrebu klasifikacija koje su bile zasnovane na deskripciji i operacionalizovanim dijagnostičkim kriterijumima. Primena operacionalizovanih dijagnostičkih sistema dovela je do toga da je stepen relijabilnosti psihijatrijskih dijagnoza veći. Ipak, pomenuti dijagnostički sistemi nisu lišeni klasičnih koncepata o dihotomnim podelama depresija. Rasprave oko toga da li psihičke poremećaje treba posmatrati kao zasebne kategorije ili kao dimenzije i dalje traju. I dalje se raspravlja o odnosu, u savremenim klasifikacionim sistemima zasebnih kategorija, kao što su depresivni poremećaji i poremećaji ličnosti ili poremećaji raspoloženja i anksiozni poremećaji. Dihotomija unipolarno/bipolarno predmet je brojnih ispitivanja, na osnovu kojih se predlaže proširivanje bipolarnog spektra. Nedoumice oko odnosa pojedinih dijagnostičkih kategorija, kao i činjenica da je, ukoliko posmatrano abnormalno mentalno stanje ne ispunjava definisane kriterijume uključivanja i isključivanja dijagnozu nemoguće postaviti dovodi do proliferacije dijagnostičkih kategorija i visokih stopa komorbiditeta. Funkcionalni pristup psihopatologiji, koji je u svojoj osnovi dimenzionalan, a psihijatrijske poremećaje posmatra kao konglomerate nozološki nespecifičnih psiholoških disfunkcija, mogao bi da dopuni nozološki pristup u klasifikaciji i dijagnostici psihičkih poremećaja i da podstakne dalja istraživanja njihovih bioloških osnova.

Ključne reči: depresivni poremećaji, klasifikacija

ABSTRACT

During the second half of the twentieth century unacceptably low degrees of the reliability and validity of the psychiatric diagnosis had stimulated numerous debates and research that led to the acceptance of the diagnostic systems and classifications based on the descriptive features and operationalized diagnostic criteria instead of the classification based on the unproved hypotheses of etiopatogenesis. The introduction of the operationalized diagnostic

systems has led to the increase of the reliability of psychiatric diagnosis. Nevertheless, contemporary diagnostic systems retain traces of the classical dichotomies of the depressive disorders. Debates whether psychiatric disorders should be understood as dimensions or categories are still ongoing, as well as the arguments considering the relationship of the, in operationalized systems distinct categories, such as the depressive disorders and personality disorders, or mood disorders and anxiety disorders. The results of the extensive research devoted to unipolar/bipolar dichotomy imply that the bipolar spectrum should be expanded. The unresolved issues concerning the relationship of the diagnostic categories, as well as the fact that if a certain abnormal mental condition does not fulfill strict inclusion/exclusion criteria it is virtually impossible to make a diagnosis, has led to the proliferation of the number of categories and to the high rates of comorbidity. A functional approach to psychopathology is basically dimensional. This approach, that considers psychiatric disorders as conglomerates of nosologically non-specific psychological dysfunctions, could be complementary to the nosological approach, stimulating further research of the biology of mental disorders.

Key words: depressive disorders, classification.

PROBLEMI TAKSONOMIJE DEPRESIJE: NEMOĆ NOZOLOGIJE ILI USTUPAK PRAGMATIČNOSTI

Termin «depresija» je u širokoj upotrebi, te njegovo značenje postaje sve manje jasno. I u psihijatriji ovaj termin nije jednoznačan, a upotrebljavao se kao oznaka za simptom, sindrom i nozološku kategoriju. Depresiju karakteriše niz simptoma i znakova koji se kod pojedinačnih pacijenata mogu javljati u ogromnom broju kombinacija i menjati tokom vremena. Grupisanje simptoma i znakova, na osnovu njihovih zajedničkih obeležja u dijagnostičke entitete, neophodno je kako za razumevanje mehanizama njihovog nastanka, tako i za postavljanje validnih prognoza toka poremećaja i predviđanja reagovanja na različite vidove lečenja. Etiopatogeneza depresivnih poremećaja je nepoznata, biološki markeri depresija nisu ni dovoljno senzitivni ni dovoljno specifični, tako da su za sada sve tipologije depresija formulisane na osnovu podataka dostupnih direktnoj observaciji, kao što su fenomenološke karakteristike, podaci o hereditarnom opterećenju i toku poremećaja [1]. Situaciju dodatno komplikuje i to što, sa jedne strane, patognomoničnih simptoma depresije nema, a sa druge fenomeni široko variraju u odnosu na njihov intenzitet i trajanje bez jasnih, «prirodnih» granica kako ka normalnoj tuzi tako i prema drugim psihičkim poremećajima [2].

Osnovni problemi

O problemima klasifikacije i dijagnostike poremećaja raspoloženja raspravlja se decenijama. Iz ovih rasprava proistekao je veliki broj različitih predloga klasifikacionih shema od kojih ni jedna nije bila opšteprihvaćena. U pomenute sheme ubrajaju se i dihotomne podele depresija na primarne i sekundarne, endogene i reaktivne, psihotične i neurotične. Dihotomne podele depresija pregledno su prikazane u domaćoj literaturi [3].

Poteškoće u klasifikaciji i deskripciji depresija proizilaze iz njihove brojnosti, raznovrsnosti simptoma, konstelacija faktora iz okoline i razlika između tokova poremećaja. Postojanje razlika između velikog broja klasifikacionih sistema depresija je posledica okolnosti da su različitim aspektima depresivnog sindroma pridavan različiti značaj, kao i da su kao osnova za formulisanje ovih sistema korišćeni različiti metodi istraživanja.

Rasprave o podeli depresija tiču se problema koji se istovremeno odnose na nozologiju psihijatrijskih poremećaja u celini [4]:

- Da li se radi o bolestima ili vidovima reagovanja?
- Da li pojedini poremećaji predstavljaju posebne entitete ili arbitrarne koncepte?
- Treba li ih klasifikovati na osnovu simptomatologije, etiologije, patogeneze, toku i ishodu, reagovanju na terapiji, ili na osnovu neke kombinacije navedenih merila?
- Da li se postojanje različitih oblika poremećaja može bolje prikazati kao tipologija ili dimenzija? Drugim rečima, da li su razlike između pojedinih oblika poremećaja kategorijalne (kvalitativne) ili dimenzionalne (kvantitativne)?
- Koji kriterijumi opravdavaju posmatranje dva sindroma kao zasebnih poremećaja, i kakav je cilj klasifikovanja (predikcija toka ili reagovanja na terapiju ili ispitivanje bioloških osnova poremećaja)?

Do nedavno, klasifikacija psihijatrijskih poremećaja zasnivala se na dva glavna modela: “konceptu velikih profesora” i “konsenzusu grupe autora”.

Tipologije značajnih autora, kao što su Pinel, Kraepelin, Bleuler, Schneider, Kiloh, Overall i Paykel, zasnivale su se na njihovom kliničkom iskustvu, intuiciji i kombinatorici, a bile su prihvatane kako zbog jasnoće (misli) i kliničke primenljivosti, tako i zbog ličnog autoriteta pomenutih autora. Neizbežna posledica ovakvog principa bila je i sledstvena “balkanizacija” psihijatrijske nozologije [5].

Kriza klasične nozologije i prelazak na operacionalnu dijagnostiku

Klasifikacione sheme bile su zasnovane na postavkama različitih psihijatrijskih pravaca i škola. U njima su depresivni poremećaji bili svrstavani u kategorije na osnovu nepotvrđenih pretpostavki o etiopatogenezi i označavani višeznačnim pojmovima maglovitog značenja. Na primer, monokauzalna podela depresivnih slika na endogene i psihogene vodila je alternativnoj dijagnostici («ili/ili»), pri čemu opis pregnantnih tipova nije bio primenljiv na većinu depresivnih stanja.

U drugoj polovini dvadesetog veka napuštaju se tradicionalni principi podele psihijatrijskih poremećaja.

Kriza klasične, prema etiološkoj diferencijaciji orijentisane dijagnostike, počela je šezdesetih godina, kada se pokazalo da je upravo zbog njene nerelijabilnosti otežano, gotovo onemogućeno, poređenje rezultata istraživanja, generalizacija iskustava, a samim tim razmena naučnih informacija i adekvatno sporazumevanje, komuniciranje između istraživača i kliničara.

Stengel [6] u svom izveštaju za Svetsku Zdravstvenu Organizaciju zapaža da “nedostatak zajedničke klasifikacije mentalnih poremećaja onemogućava pokušaje poređenja psihijatrijskih observacija i rezultata istraživanja u različitim istraživačkim centrima”. Zatim, “da je jedna od osnovnih teškoća u razvijanju klasifikacije mentalnih poremećaja neslaganje između psihijataru u vezi konceptata na kojima bi klasifikacija trebala da bude zasnovana: dijagnoze retko mogu biti objektivno verifikovane i ista ili slična stanja opisana su pod zbudujućim mnoštvom imena. Ova situacija onemogućava razmenu ideja i iskustava i ometa napredak”.

Stengelovu ideju, da klasični model psihijatrijske nozologije, u kojem je većina kategorija određena nepotvrđenim pretpostavkama o etiopatogenezi i nepreciznim definicijama, treba zameniti novim modelom, u teoretski koncept uobličio je filozof Hempel [7] primenom epistemoloških načela logičkog empirizma i pragmatizma na taksonomiju duševnih poremećaja.

Empirizam zagovara da iskustvo/opažanje predstavlja osnovni izvor naučnog saznanja. Zatim da zaključivanje treba da se temelji na indukciji, to jest na kombinaciji elementarnih kriterijuma, uz zanemarivanje dedukcije. Zato teži ka egzaktnoj, jednostavnoj deskripciji “pozitivnih činjenica”, pristupačnih posmatranju. Potom, da sudovi/generalizacije treba da budu formulisani u obliku koji omogućava njihovu verifikaciju, pozivanjem na empiriju.

Pragmatizam smatra da je praktična korist odlučujući kriterijum za ocenu istinitosti teorije: istinito je ono što je korisno, i obrnuto.

Isti autor smatrao je da bi idealno bilo kada bi se pojedine klase međusobno isključivale i kada bi klasifikacija bila iscrpna (bez rezidualnih kategorija).

S obzirom na to da su savremeni klasifikacioni sistemi zasnovani na pomenutim načelima, oni nisu, kako je proklamovano “ateoretični”.

Dosledno operacionalizovan dijagnostički sistem mentalnih poremećaja treba, naime, da ispuni četiri uslova [8]:

- Prvi je da su sve kategorije definisane eksplicitnim kriterijumima za uključivanje i isključivanje, i da je njihova primena određena striktnim algoritmima.
- Drugi, da su kriterijumi povezani sa lako prepoznatljivim obeležjima, čija identifikacija ne zahteva komplikovane interpretacije.
- Treći, da su kao principi klasifikovanja eliminisane nepotvrđene hipoteze o etiopatogenezi duševnih poremećaja (princip “ateoretičnosti”).
- Četvrto, da kategorije zadovoljavaju elementarne zahteve dijagnostičke relijabilnosti.

Tokom šezdesetih godina intenzivirana su istraživanja u različitim oblastima biološke psihijatrije, a u prvom redu u oblasti psihofarmakologije. Cilj ovih istraživanja bio je pronalaženje povezanosti između pojedinih nozoloških kategorija i određenih bioloških abnormalnosti, odnosno, otkrivanje povezanosti između reagovanja pojedinih psihijatrijskih poremećaja na pojedine vidove terapije.

Ova istraživanja bila su suočena sa problemom definisanja dijagnostički homogenih populacija pacijenata. Naime, istraživanja gube smisao ako se rezultati ne odnose na bolesnike sa istim poremećajem. Očigledno je da se na osnovu nerelijabilne dijagnostike ne mogu formirati dijagnostički homogene grupa pacijenata, podobne za istraživanje. Na ovaj način, neprihvatljivo nizak stepen relijabilnosti klasičnih kliničkih dijagnoza onemogućavao je ponavljanje analognih studija na uporedljivim homogenim populacijama bolesnika, a samim tim verifikaciju i generalizaciju dobijenih nalaza.

Prelaz sa tradicionalne na operacionalizovanu dijagnostiku bio je, u stvari, jedini izlaz iz ove situacije.

Glavni ciljevi operacionalne dijagnostike su pragmatični. To su, prvo, precizna deskripcija specifičnih psihopatoloških sindroma kao elementarni preduslov povećanja

stepena relijabilnosti dijagnoza i poboljšanja komunikacija između psihijatara (“ono što je istinito za jednog, treba da je istinito i za drugog psihijatra”). Drugo, selekcija homogenih uzoraka pacijenata za istraživanja, kao osnove za adekvatnu razmenu, proveru i primenu naučnih informacija, prvenstveno u indikovanju optimalne terapije i postavljanju kompetentnih prognoza.

Radikalni zaokret u klasifikaciji psihijatrijskih poremećaja pokrenule su sedamdesetih godina grupe američkih autora. Objavljivanju Dijagnostičkih kriterijuma grupe autora iz St. Louisa [9] i Istraživačko-dijagnostičkih kriterijuma [RDC, 10], sledilo je publikovanje Treće verzije Dijagnostičko-statističkog priručnika Američkog psihijatrijskog udruženja [DSM III, 11] i njegove revizije [DSM III R, 12]. Po ugledu na ove sisteme koncipirano je Peto poglavlje (Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja) Međunarodne klasifikacije bolesti Svetske zdravstvene organizacije [MKB 10, 13], a četiri godine kasnije objavljena je i četvrta verzija DSM-a [DSM IV, 14].

Danas zvanično prihvaćeni operacionalizovani dijagnostički sistemi ipak nisu oslobođeni niza dilema oko podele depresivnih poremećaja, a najviše se raspravlja o tome da li se depresivni poremećaji raspoređuju kategorijalno ili dimenzionalno. Osim toga, u pomenutim sistemima postoje ostaci problematičnih etioloških klasifikacija, kao što je podela depresija na primarne i sekundarne. Dihotomija unipolarno/bipolarno predmet je brojnih savremenih istraživanja, kao i odnos depresije i anksioznosti i depresivnih poremećaja i poremećaja ličnosti.

Dimenzionalni i kategorijalni koncept u podeli depresija

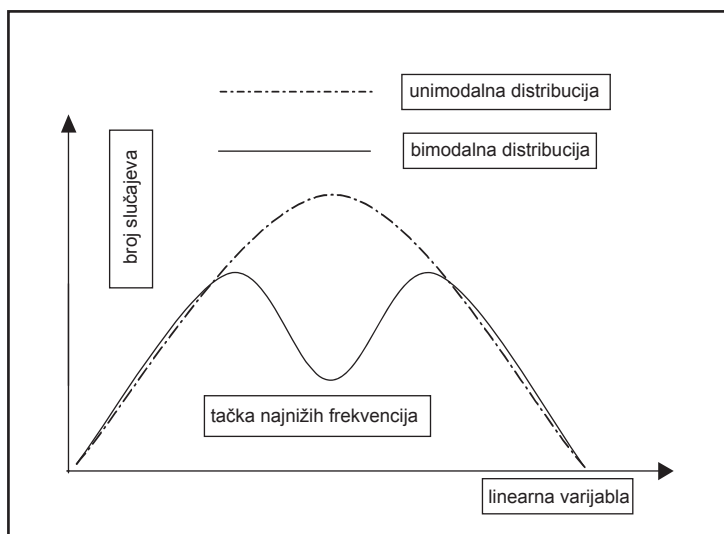
U novije vreme, razvojem računarske tehnike, omogućena je primena multivarijacionih statističkih analiza u generisanju i proveravanju hipoteza vezanih za nozologiju depresivnih poremećaja. Tako kliničko rasuđivanje ustupa mesto matematičko-statističkoj logici, a pitanja vezana za dihotomije depresija (endogene/reaktivne, psihotične/neurotične) formulišu se na drugi način. Interes istraživača usmeren je sada na to kako se pojedini oblici depresija raspoređuju u odnosu na određenu dimenziju [14].

Ova dimenzija može predstavljati niz posmatranih obeležja dveju prethodno definisanih (na primer, dva klinička sindroma) grupa pacijenata koja se transformiše u linearnu varijablu (na primer diskriminacionom funkcionalnom analizom, pri čemu se za svakog pacijenta može izračunati diskriminacioni skor), a zatim posmatra distribucija individualnih skorova u odnosu na dobijenu linearnu varijablu. Ovaj postupak prikazan je na Slici 1.

Ukoliko bi se ovakvim postupkom dobila bimodalna distribucija, nalaz bi govorio u prilog postojanja kvalitativnih, odnosno kategorijalnih razlika između posmatranih grupa (npr. sindroma). Nasuprot tome, unimodalna distribucija ukazivala bi na to da se posmatrani entiteti razlikuju kvantitativno, dimenzionalno. Na kategorijalne razlike između posmatranih grupa ukazivali bi i drugi parametri: visoka vrednost R^2 u multiploj regresionoj analizi, niska vrednost Wilksove lambda u diskriminacionoj analizi, visoki procenat korektnih klasifikacija izvršenih na osnovu diskriminacione funkcije [16].

Sa epistemološkog aspekta bimodalni raspored mogao bi da ukaže na kvalitativne razlike i na dubljoj, etiološkoj ravni, a na fenomenološkoj bi tačka najnižih frekvencija u

bimodalnoj distribuciji pomogla u određivanju granice između kliničkih sindroma koja bi odražavala fundamentalne, etiološke razlike.



Slika 1. Varijacije u simptomatologiji izražene linearnom varijablom (modifikovano prema Kendellu, 15)

Opisan teoretsko – metodološki pristup klasifikaciji depresivnih poremećaja dobro ilustruje razvoj koncepta o podeli depresija u Velikoj Britaniji.

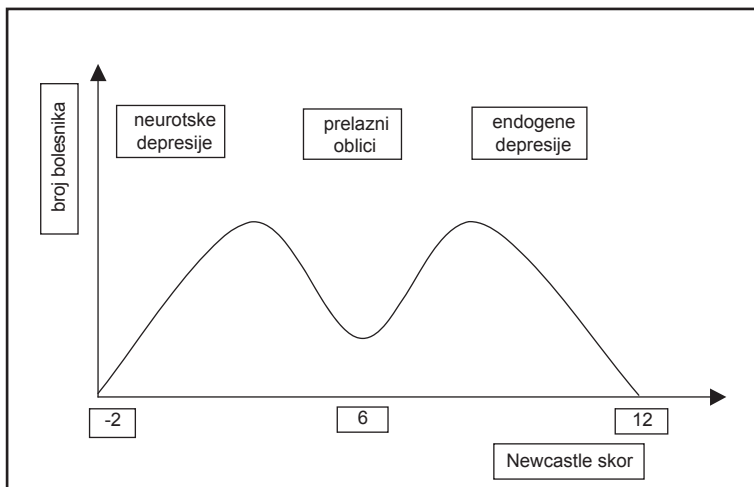
Koncepti britanskih psihijatara o podeli depresija

Diskusija između britanskih psihijatara zagovornika unitarnog i pluralističkog (separatnog) koncepta o depresivnim poremećajima pregledno je prikazana u domaćoj literaturi [17]. Zato će ovde biti izneta samo suština tog spora.

Prema unitarnom konceptu, čiji je rodonačelnik Lewis [18] depresija je kategorija koja na osnovu fenomenologije nije deljiva na kvalitativno različite subkategorije. Različite kliničke slike kojima se depresivna bolest ispoljava raspoređuju se kontinuirano, duž osovine koju predstavlja intenzitet poremećaja. Prema tome, sve klasifikacije depresija, zasnovane na različitim kliničkim ispoljavanjima, nisu ništa drugo nego pokušaji da se razgraniči između akutnih i hroničnih, odnosno, intenzivnih i neintenzivnih oblika poremećaja.

Pluralistički koncept, odnosno shvatanje da se depresivni poremećaji mogu podeliti u dve grupe, koje se kvalitativno (kategorijalno) razlikuju, zagovarali su autori Newcastle škole. Ova grupa autora je u seriji radova, objavljenih krajem 60-tih i početkom 70-tih godina [19, 20, 21], primenom multivarijantnih statističkih analiza nastojala da operacionalizuje dijagnostiku “endogenih” i “neurotičnih” oblika depresija. Primena faktorske analize je u ovim ispitivanjima ukazala na kvalitativne razlike između ispitivanih populacija depresivnih pacijenata. Zatim je multiplom regresionom analizom (koja je u ovoj situaciji analogna diskriminacionoj) izdvojen set obeležja sa najvećom diskriminativnom vrednošću. Deset najdiskriminativnijih obeležja obuhvaćeno je Newcastle skalom, na kojoj je za svakog

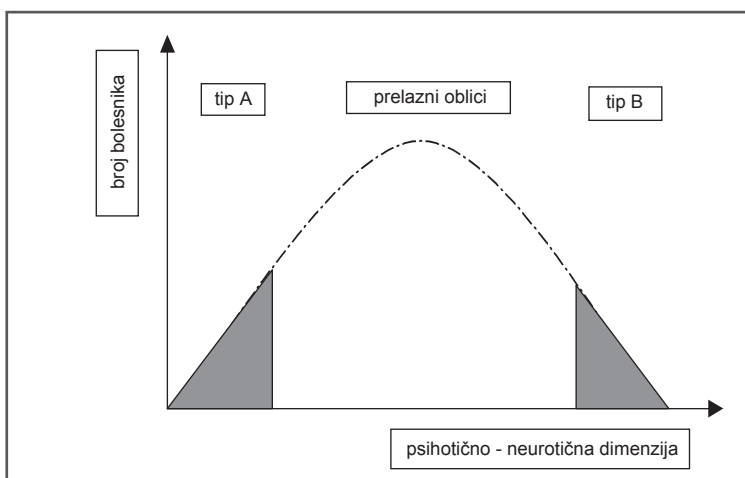
pacijenta moguće utvrditi skor. Na osnovu dobijenih rezultata – bimodalna distribucija skorova, sa tačkom najnižih frekvencija na vrednosti 6 (prikazana na Slici 2) – autori su zaključili da između “endogenih” i “neurotičkih” oblika depresija postoje kvalitativne razlike, odnosno, da se radi o dva zasebna tipa poremećaja.



Slika 2. Separatni koncept (modifikovano prema Kendellu, 22)

Značaj doprinosa ove grupe autora ogleda se ne samo u činjenici da njihovi radovi predstavljaju prvu matematičkim metodama izvedenu operacionalizaciju klasifikacije depresivnih poremećaja, nego i u tome da su ova ispitivanja rezultirala u koncipiranju dijagnostičkog instrumenta koji se često primenjuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Dimenzionalni model, blizak Lewisovom, Kendell je formulisao na osnovu rezultata ispitivanja [23, 4] u kojima je, neuspešno, pokušao da pronađe validnu granicu između psihotičnih i neurotičnih depresija, primenjujući statističke tehnike slične onima koje su



Slika 3. Unitarni koncept (modifikovano prema Kendellu, 22)

koristili autori iz Newcastlea. U odnosu na psihotično/neurotičnu dimenziju depresije su raspoređene unimodalno (Slika 3).

Suprotne krajeve distribucije čine pretežno psihotični (tip A – akutni, intenzivni, endomorfni), odnosno neurotični (tip B – neintenzivna depresivna simptomatika praćena anksioznošću, hronično intermitentan tok, karakteristično odsustvo endomorfnih obeležja) oblici depresija čiji je broj relativno mali. Kod većine depresivnih pacijenata, dakle, postoje istovremeno i psihotični i neurotični simptomi, mada u različitim razmerama. U većini slučajeva je dakle, na osnovu karakteristika fenomenologije, teško napraviti distinkciju između ova dva oblika depresija, čije se razlike u odnosu na kliničku ekspresiju, premorbidnu ličnost, reagovanje na terapiju, tok i ishod, ne mogu pripisati samo razlikama u intenzitetu i hronicitetu.

Kategorija ili dimenzija?

Prikazane rasprave dobro ilustruju nedoumice oko toga da li se depresija može bolje predstaviti tipološki (odnosno, kao serija diskretnih kategorija) ili dimenzionalno [4].

Kategorijalni koncept blizak je modelu podele koji se koristi u somatskoj medicini: za pojedine bolesti definisane su etiologija, patogeneza, klinička slika, a na osnovu postavljene dijagnoze odlučuje se o tome koji će tretman biti primenjen i daje se prognoza o toku bolesti. Ukoliko bi se psihički poremećaji mogli klasifikovati na ovaj način, ispitivanja bi bila usmerena na to da se utvrdi koliko podtipova depresivnih poremećaja postoji i koje su njihove karakteristike. Da se u tome do sada nije uspelo vidi se i iz činjenice da za sada raspoložemo velikim brojem međusobno različitih klasifikacija depresivnih poremećaja. Ovaj vid klasifikacije bio bi odavno prihvaćen da postoje dokazi da je predmet posmatranja po svojoj prirodi sastavljen od diskretnih (kategorijalno različitih) klastera.

Aktuelni nivo znanja o biološkim osnovama depresivnih poremećaja, međutim, ne potvrđuje ovu pretpostavku. Naprotiv, otvorena je mogućnost da su neurofiziološke abnormalnosti utvrđene kod depresivnih poremećaja pre kvantitativno nego kvalitativno odstupanje od normalnog. Rezultati istraživanja iz genetike takođe ne ukazuju na postojanje jasnih granica između pojedinih oblika psihičkih poremećaja (većina nalaza konzistentna je sa pretpostavkama o poligenskom nasleđivanju ili postojanju više pragova čije prekoračenje vodi ka ispoljavanju pojedinih oblika poremećaja). U ovakvoj situaciji stiče se utisak da je dimenzionalni model bliži stvarnom stanju stvari. Njegove su prednosti u tome što je fleksibilan i ne vodi zanemarivanju pacijenata sa atipičnim kliničkim slikama (atipičnim u smislu da ne odgovaraju dijagnostičkim stereotipovima). A nedostatak, što, za razliku od tipologija, ne olakšava deskripcije, kako u svakodnevnoj kliničkoj praksi, tako i u istraživanjima (na primer, zahtevi biološke psihijatrije za formiranjem homogenih i upoređljivih grupa pacijenata). Valja istaći, takođe, da bi logički nekonzistentno bilo tvrditi da se depresije raspoređuju kao dimenzija, a da pri tome depresivni poremećaji predstavljaju validnu kategoriju sami za sebe, pogotovo kada se imaju u vidu nalazi brojnih ispitivanja u kojima se na osnovu multivarijantnih analiza nisu utvrdile jasne granice između depresija i drugih psihičkih poremećaja kao što su shizofrenije, anksiozni poremećaji i

poremećaji ličnosti, ili posmatrati depresivne poremećaje kao dimenziju, a ostale kao zasebne kategorije.

Podela depresija na primarne i sekundarne

Koncept o primarnim i sekundarnim depresivnim poremećajima koji su formulisali Feinghner i sar. [9] zasnovana je na hronološkom kriterijumu, odnosno redosledu javljanja depresije u odnosu na druge psihijatrijske poremećaje. Prema ovom konceptu primarne depresije su one čijem javljanju ne prethode drugi poremećaji, dok se sekundarne javljaju nakon pojave neafektivnih psihijatrijskih poremećaja i/ili telesnih bolesti koje onesposobljavaju ili vitalno ugrožavaju pacijenta.

Klinički značaj dihotomije primarno/sekundarno ogledao se u visokoj zastupljenosti sekundarnih depresija (40% među depresivnim poremećajima, 24), činjenici da ova dihotomija ima prognostički i terapijski značaj (pokazano je da su pokušaji suicida češći među sekundarno-depresivnim pacijentima [25, 26], da sekundarne depresije počinju ranije, imaju češće hroničan tok i lošiju socijalnu prognozu nego primarne [27], a primarne depresije povoljnije reaguju na primenu tricikličnih antidepressiva [28, 26]), kao i u činjenici da je lekar obavezan da tokom dijagnostičkog postupka vodi računa o mogućnosti da depresivni simptomi prekrivaju ispoljavanje drugog psihičkog ili telesnog poremećaja.

Kritike ove dihotomije odnose se na poteškoće u validizaciji ovog koncepta. Kendell [4] ističe da iz podele depresija na primarne i sekundarne ne proizilazi jasno po čemu se razlikuju pacijenti kod kojih je psihijatrijska anamneza negativna od onih kod kojih se depresivne epizode javljaju nakon što su lečeni od anksiozne neuroze ili su prekomerno konzumirali alkoholna pića. Osim toga, epidemiološki podaci nisu ukazali na nadprosečnu povezanost između depresivnih i niza poremećaja koji im hronološki prethode [29].

U savremenim klasifikacionim sistemima dihotomiju primarno/sekundarno zamenio je koncept o komorbiditetu, koji ne razrešava pitanje nozološke hijerarhije. I ovaj koncept opterećen je nedostacima [30]. Koncept o komorbiditetu odnosi se na javljanje različitih entiteta tokom jasno definisanog vremena, i ne bi ga trebalo nekritično primenjivati (kao što se često čini), za označavanje subsindromalnih stanja čija je hronološka veza sa depresijom nejasna. Osim toga treba imati na umu mogućnost da ono što deluje kao komorbidno prisustvo dva diskretna poremećaja može biti polimorfno ispoljavanje jednog nozološkog entiteta [30].

Podela depresija na unipolarne i bipolarne

Polaritet – javljanje maničnih i depresivnih epizoda poremećaja kod istog pacijenta – kao osnov za klasifikaciju afektivnih poremećaja predložio je, krajem 50-tih godina Leonhard [31]. Ovaj koncept podrazumevao je podelu afektivnih psihoza na bipolarne (kod kojih se epizode manije i depresije smenjuju) i unipolarne (javljanje rekurentnih epizoda depresije ili manije, bez epizoda suprotnog polariteta). Pomenuti autor smatrao je da u diferencijaciji unipolarnih od bipolarnih pacijenata značajnu ulogu imaju podaci o hereditarnom opterećenju i karakteristikama premorbidne ličnosti (temperamenta).

Leonhardovi radovi podstakli su niz istraživanja u kojima je ovaj koncept dalje razrađivan i modifikovan. U ovim istraživanjima potvrđeno je postojanje razlika između unipolarne i bipolarnu depresivnih pacijenata u odnosu na niz karakteristika: hereditarno opterećenje, premorbidnu ličnost, odnos polova, vreme javljanja poremećaja, učestalost i dužinu trajanja depresivnih epizoda, karakteristike kliničke slike, kao i reagovanje na terapiju [32]. Neke karakteristike bipolarnih i unipolarnih depresija prikazane su u Tabeli 1.

Navedeni podaci svakako govore u prilog postojanja razlike između ova dva oblika depresija. No, valja imati u vidu da veliki broj genetskih istraživanja ukazuje samo na to da se u pojedinim porodicama prenosi određen oblik vulnerabilnosti za afektivne poremećaje, te da nalazi ovih studija nisu konzistentni (hipoteze o multigenomskom nasleđivanju, "višepraznom" nasleđivanju), te da, samim tim, ne ukazuju na jednostavan, kauzalan odnos između određenog genotipa i fenotipa (npr. uni- ili bipolarnu depresije). Zatim, da većina studija koja se tiču bioloških abnormalnosti nije uspela da identifikuje osobine koje bi odgovarale

Karakteristika	Bipolarne depresije	Unipolarne deprsije
Uzrast u vreme javljanja poremećaja	Mlađi	Stariji
Hereditarno opterećenje: <ul style="list-style-type: none"> • bipolarni poremećaji • unipolarni poremećaji • afektivni poremećaji u više generacija 	BP > UP > opšta populacija opšta populacija < BP < UP	
Odnos polova	Da	
Premorbidna ličnost	M = Ž	Ž > M
Tok	Ekstrovertni	Introvvertni/Typus melancolicus
Trajanje epizoda	Više epizoda	Manje epizoda
Klinička slika	Kraće	Duže
Biohemijske abnormalnosti	Psihomotorna retardacija Hipersomnija Kolebljivost afekta Variranja kliničke slike tokom epizoda i između epizoda	Anksioznost Somatske tegobe Hostilnost Agitacija
Reagovanje na terapiju: <ul style="list-style-type: none"> • Triciklici • Antidepresivni efekat litijuma • Profilaksa recidiva 	Češće Preokret u maniju Efikasan litijum	Ređe Efikasn Neefikasan Antidepresivi

Tabela 1. Karakteristike bipolarnih i unipolarnih depresija (modifikovano prema Bougerolu, 34 i Perrisu, 33)

“trait” markerima za navedene poremećaje [33]. Drugim rečima, na osnovu podataka kojima se aktuelno raspolaže, nemoguće je, bez rezerve, tvrditi da se radi o zasebnim, kategorijalno različitim entitetima.

Prema oceni Goodwina i Jamisona [35], ova dihotomija nije adekvatna, jer prejudicira da su bipolarne i unipolarne depresije potpuno odvojene, nozološki raznorodne kategorije. Pri tome je zanemarena mogućnost da vode poreklo od zajedničke genetske osnove (ova hipoteza nije odbačena) i da između ova dva poremećaja postoji kontinuitet u odnosu na fenomenologiju.

Distinkcija između unipolarnih i bipolarnih depresija jednostavna je samo na prvi pogled. Dijagnoza bipolarnog poremećaja se postavlja kada se jave manične, hipomanične ili mešovite epizode. Unipolarni depresivni poremećaji predstavljaju one kod kojih se bolest ispoljava samo depresivnim epizodama. Kada se unipolarne depresije definišu negativno – odsustvom maničnih epizoda – jasno je da se u kliničkoj praksi javlja problem njihovog razlikovanja, jer pojavi manične epizode može prethoditi više depresivnih.

Značaj prikazane dihotomije ogleda se i u tome da je polaritet kao jedan od principa podele (pored trajanja i intenziteta) usvojen u zvanično prihvaćenim operacionalizovanim dijagnostičkim sistemima MKB-10 i DSM IV. Ipak, autori ovih sistema, kao i autori niza preglednih radova koji se odnose na podele depresija izbegavaju upotrebu termina «unipolarno». Ovakav oprez nalazi opravdanje u činjenici da niz novijih ispitivanja pokazuje da postoji brojna grupa «mekih» bipolarnih poremećaja koji zauzimaju intermedijarnu poziciju između dva pola [36]. Epidemiološke studije pokazale su da su stope pacijenata koji pripadaju bipolarnom spektru daleko veće od 1-1,6% koliko je procenjivano u ranijim ispitivanjima [37, 38, 39], i da se znaci bipolarnosti mogu utvrditi kod oko 5% populacije [40, 41]. Kod većine pacijenata iz mekog bipolarnog spektra poremećaj se manifestuje pretežno depresivnim simptomima, uz kraća i manje intenzivna hipomanična ispoljavanja.

Bipolarni spektar

Od 70-tih godina XX veka se u grupu bipolarnih poremećaja pored poremećaja tipa I (koji se odlikuje kompletno razvijenim epizodama depresije i manije) uključuju i drugi oblici depresija.

Bipolarni poremećaj tipa II – javljanje depresivnih epizoda i perioda hipomanije koji ne zahtevaju hospitalizaciju – opisali su, pre tridesetak godina Dunner i sar. [42]. Nešto kasnije, grupa istraživača okupljena oko Angsta [43] prvenstveno za potrebe genetskih ispitivanja pored tipova DM i Md opisuje i Dm genetsku varijantu bipolarnog poremećaja. Akiskal i Malya [44] predlažu da termin «meki bipolarni spektar» obuhvati pored klasične manije i bipolarnog II poremećaja pacijente sa hipertimnim i ciklotimnim crtama, one sa hereditarnim opterećenjem bipolarnim poremećajima, kao i bolesnike kod kojih se hipomanične epizode javljaju nakon primene bioloških metoda lečenja. Endicott [45] predlaže da se u spektar uključe i pacijenti kod kojih se javljaju samo depresivne epizode ukoliko ove epizode počinju i završavaju se naglo. Novija ispitivanja ukazuju da i atipične depresije mogu da pripadnu bipolarnom spektru. Naime karakteristike depresivnih epizoda kod bipolarnog II poremećaja često su atipične [46].

Odnos između bipolarnog poremećaja tipa II i emocionalno nestabilnog border line poremećaja ličnosti zaslužuje poseban komentar. Izvesno je da se navedeni poremećaji prepostrivaju u pogledu većeg broja karakteristika, kao što su: afektivna nestabilnost, impulsivnost, dezinhibicija nakon primene antidepresiva i hereditarno opterećenje bipolarnim poremećajima [47]. Dijagnoza border-line poremećaja ličnosti najčešće se postavlja kod osoba ženskog pola, mlađeg životnog doba, afektivno labilnih i neretko hostilnih crta. Treba imati u vidu da, ukoliko se kod osoba sa poeremćajem iz bipolarnog spektra postavi dijagnoza poremećaja ličnosti, to može dovesti do zanemarivanja poremećaja raspoloženja tokom koncipiranja stragija lečenja i pripisivanja terapijskog neuspeha karakterološkim crtama i «otporu» pacijenta prema oporavku [36].

Veći broj autora smatra da se visoke stope komorbiditeta poremećaja iz bipolarnog spektra i štetne upotrebe alkohola i droga ne mogu objasniti slučajnošću [48, 49]. Ne ulazeći u rasprave vezane za etiologiju poremećaja (da li je štetna upotreba supstanci faktor koji destabilizuje raspoloženje, ili pokušaj samolečenja bipolarnog pacijenta, ili se pak radi o simultanom javljanju poremećaja koji imaju zajedničku dijatezu), valja samo pomenuti da u diferencijalnoj dijagnozi, pogotovo ukoliko nakon perioda detoksikacije perzistra kolebanje afektiviteta valja razmotriti postojanje poremećaja iz bipolarnog spektra.

Na osnovu pregleda literature Akiskal [36] zaključuje da je okvir bipolarnih poremećaja značajno prevazilazi one uključene u bipolarne poremećaje u sistemima MKB i DSM, a varira od teških i psihotičnih oblika poremećaja raspoloženja do atenuiranih formi koje se manifestuju na ravni temperamenta. Predlog kategorija koje bi se mogle uključiti u bipoalrni spektar prikazane su u Tabeli 2 [50]. Ovakvo proširivanje bipolarnog spektra pragmatično je pogotovo sa kliničkog aspekta, jer bi moglo da lekarima olakša identifikaciju pacijenata kod kojih bi bila indikovana primena stabilizatora raspoloženja, pri čemu se ovi pacijenti ne bi izlagali rizicima od razvoja brze izmene ciklusa ili hronifikacije toka poremećaja usled primene antidepresivne monoterapije [50, 51].

Bipolarni tip ½	Shizobipolarni poremećaj
Bipolarni tip I	Manično-depresivna bolest
Bipolarni tip I ½	Depresija sa protrahovanim hipomanijama
Bipolarni tip II	Depresija sa spontanim diskretnim hipomaničnim epizodama
Bipolarni tip II ½	Depresija superponirana na ciklotomiju
Bipolarni tip III	Depresija i hipomanične epizoda precipitirane somatoterapijom
Bipolarni tip III 1/2	Prominentna kolebanja raspoloženja poevzana sa štetnom upotrebom alkohola i droga
Bipolarni tip IV	Depresija superponirana na hipertimiju

Tabela 2. Predlog bipolarnog spektra, pojednostavljeno prema Akiskalu i Pintu, 50

Depresija i ličnost

Autori različitih teorijskih orijentacija, od početka dvadesetog veka, zagovarali su postojanje depresivnog poremećaja ličnosti i njegovo uključivanje u standardne nozologije. Većina autora saglasna je da se osobine depresivne ličnosti formiraju interakcijom urođene dispozicije i psihosocijalnih uticaja, da se ispoljavaju rano u životu, da se ne povlače u odrasлом dobu i da su postojane, stabilne, u različitim situacijama. Najznačajnije razlike između pojedinih koncepata, zavisne od teorijske orijentacije njihovih autora, odnose se na pridavanje različitog značaja određenim aspektima etiopatogeneze depresivne ličnosti, kao što su: nasleđe, konstitucija, psihodinamske konstelacije, socijalno učenje.

Koncepti Kraepelina i Kretschmera o “depresivnom temperamentu” i Schneidera o “depresivnoj psihopatiji”, deo su tradicionalne, fenomenološki orijentisane nemačke psihijatrije. U pomenutim konceptima ističe se da glavnu ulogu u genezi ovih poremećaja imaju nasleđeni konstitucionalni faktori, ali se različito intepretira priroda njihovog odnosa prema manično depresivnoj psihozi. Tako Kraepelin i Kretschmer smatraju da između depresivnog temperamenta i manično depresivne psihoze postoji kontinuitet u pogledu porekla i fenomenologije, a Schneider tvrdi da depresivna psihopatija i ciklotimna psihoze predstavljaju zasebne, kvalitativno različite kategorije.

Teza o jedinstvenoj strukturi premorbidne ličnosti depresivnih pacijenata provlači se kroz psihoanalitičku literaturu još od Freuda [52] i Abrahama [53], koji su prvi opisali oralni i analni karakter kao tipove ličnosti što predisponiraju razvoj depresije. Osnovne odlike oralnog karaktera su: ekscesivna zavisnost od drugih, labilan sistem samopoštovanja čije održavanje zavisi od narcističkih doprinosa, gratifikacija i podrške osoba iz okoline, submisivnost, niski prag tolerancije frustracija, strah od odbacivanja; a analnog: nefleksibilnost, perfekcionizam, sklonost radu, čistoći, racionalnost, škrtošć.

Koncepcije o depresivnoj ličnosti blisko su povezane sa različitim aspektima odnosa ličnosti i depresije. Rezimirajući gledišta sa kojih je posmatran ovaj odnos mogu se istaći sledeći stavovi [54, 55]:

- Određene premorbidne crte ličnosti predisponiraju razvoj depresije. U ovaj model uklapa se psihoanalitički stav o oralnoj i analnoj strukturi ličnosti depresivnih bolesnika. Prema mišljenju Hirschfelda i Klermana [56] psihoanalitički opisi mogu da se svedu na dva tipa: “stabilni”, čija je bitna odlika visok stepen opsesivnosti (analne crte) i “nestabilni”, koji je određen niskim pragom tolerancije frustracija i povećanom zavisnošću od podrške i gratifikacija drugih (oralne crte: pasivno zavisne, narcističke, histrionične ličnosti). “Stabilni” tip predisponira razvoju psihotičnih, a “nestabilni” neurotičnih depresija.
- Depresivna ličnost predstavlja subsindromalnu ekspresiju afektivnih poremećaja. Ovoj hipotezi odgovaraju koncepti o depresivnom temperamentu Kraepelina, ciklotimnoj ličnosti Kretschmera i subafektivnoj distimiji Akiskala [57], kao nepotpuno razvijanim, “mitigiranim” oblicima manično depresivne psihoze, odnosno, velikih depresivnih poremećaja.
- Poremećaj ličnosti koegzistira sa depresijom. Ova konstatacija zagovara mogućnost komorbiditeta depresije sa određenim poremećajem ličnosti. Većina istraživanja ovog

fenomena neutralna je u pogledu prirode, odnosno uzročno posledičnih veza između ova dva poremećaja.

- Struktura ličnosti ima ulogu patoplastičnog faktora. Odnosno, utiče na kliničku ekspresiju depresivnih epizoda. Tako nazivi pojedinih tipova depresija: anankastična, histeroidna, hostilna depresija, ukazuju na aktuelnu fenomenologiju i istovremeno na svojstva premorbidne strukture ličnosti.
- Karakteristike ličnosti menjaju se nakon jedne ili više depresivnih epizoda. Postdepresivni poremećaj ličnosti opisan je kao komplikacija manično depresivne psihoze, uslovljen zadržavanjem neadekvatnih obrazaca ponašanja formiranih tokom depresivnih epizoda. Fenomenologijom dominiraju: pasivnost, rezignacija, pesimizam, introverzija, demoralizacija, smanjena efikasnost, odnosno, znaci smanjene energije i kognitivni simptomi, dok su čisto afektivni u drugom planu [58, 59, 60].
- Struktura ličnosti utiče na tok i ishod depresije, kao i na odgovor na terapiju. U većem broju istraživanja tokom 70-tih i 80-tih godina nađeno je da depresije koje se razvijaju u pacijenata sa patološkom strukturom ličnosti imaju nepovoljnu prognozu i da slabije reaguju na farmakoterapiju u odnosu na one koje se javljaju u osoba sa adekvatnom premorbidnom ličnošću [61, 62, 63, 64]. U tom smislu, na primer, Akiskal i sar. [65] ističu da depresije što se manifestuju u osoba sa pasivno zavisnim, narcističkim antisocijalnim ili graničnim poremećajem ličnosti pokazuju izrazitu tendenciju ka hronifikaciji uz slabo reagovanje na farmako- i psihoterapiju. Rezultati novijih istraživanja u pogledu ovog odnosa nisu jednoznačni. Deo studija, naime, potvrđuje navedene stavove [66, 67] dok određen broj istraživanja ne nalazi razlike u pogledu reagovanja na terapiju pomenutih populacija pacijenata [68, 69]. Pri interpretaciji ovih nalaza možda bi trebalo imati u vidu i okolnost da su antidepresivi iz grupe SSRI u ovakvim istraživanjima zastupljeni tek od 90-tih godina, a da deo novijih ispitivanja ukazuje da depresivni pacijenti sa poremećajima ličnosti, pogotovo iz klastera dramatika, bolje reaguju na primenu SSRI nego na lečenje triciklicima [70]. Novije studije, takođe, ukazuju da premorbidna struktura ličnosti predstavlja prediktor “adekvatnosti” primenjene antidepresivne terapije. Na osnovu pregleda literature Mulder [71] zaključuje da pacijenti sa komorbidnim poremećajem ličnosti i depresijom imaju manje šanse da budu adekvatno lečeni antidepresivima, nego oni bez patoloških crta ličnosti.

Pitanje koje je u ranijim verzijama DSM-a indirektno, a u kritikama ovog sistema direktno postavljano, tiče se odnosa depresije i poremećaja ličnosti, prvenstveno onih sa depresivnim crtama. Među kriterijumima predviđenim za dalja istraživanja nalazi se i jedinica depresivna ličnost.

Uvođenje ove kategorije u zvaničnu nomenklaturu podrazumevalo bi disoluciju distimija. U tom slučaju bi depresivna ličnost bila određena prvenstveno karakterološkim ispoljavanjima koja su stabilna, trajna (trait fenomeni) i rezistentna na uticaje iz okoline, kao i ranim početkom poremećaja. Na osovini I zadržale bi se distimije sa kasnijim početkom, fluktuacijom simptomatike tokom vremena i dominacijom afektivnih i somatskih simptoma (state fenomeni).

Kritičari ovog koncepta smatraju da bi ovakav postupak isticao značaj psihosocijalne uslovljenosti distimija, a time doveo do nedovoljne upotrebe antidepressivnih psihofarmaka u tretmanu ovih pacijenata, mada je u većem broju ispitivanja dokazana njihova efikasnost u hroničnim, oligosimptomatskim depresivnim stanjima [72, 73, 74].

Depresija i anksioznost

U savremenim klasifikacionim sistemima depresivni i anksiozni poremećaji svrstani su, arbitrarno, u posebne kategorije, i shodno tome, trebalo bi ih smatrati posebnim jedinicama. U idealnom slučaju, drugim rečima, da ove dve grupe poremećaja predstavljaju klinički zasebne entitete, bilo bi moguće razlikovati ih na osnovu karakteristika kojima su određene, te na osnovu toga indikovati adekvatnu terapiju i davati kompetentne prognoze [75].

U kliničkoj praksi, međutim, granice između anksioznosti i depresije nisu jasne, kod velikog broja pacijenata sreću se istovremeno, ili alternirajući tokom poremećaja, i depresivni i anksiozni simptomi, te je moguće opisati čitav spektar stanja u kojem se anksioznost i depresija javljaju kao dva ekstrema [76]. Pokazano je, naime da se anksiozni simptomi javljaju u preko 95% depresivnih pacijenata [77], dok se procene vezane za zastupljenost depresivnih simptoma kod pacijenata sa anksioznošću penju i do 65% [21].

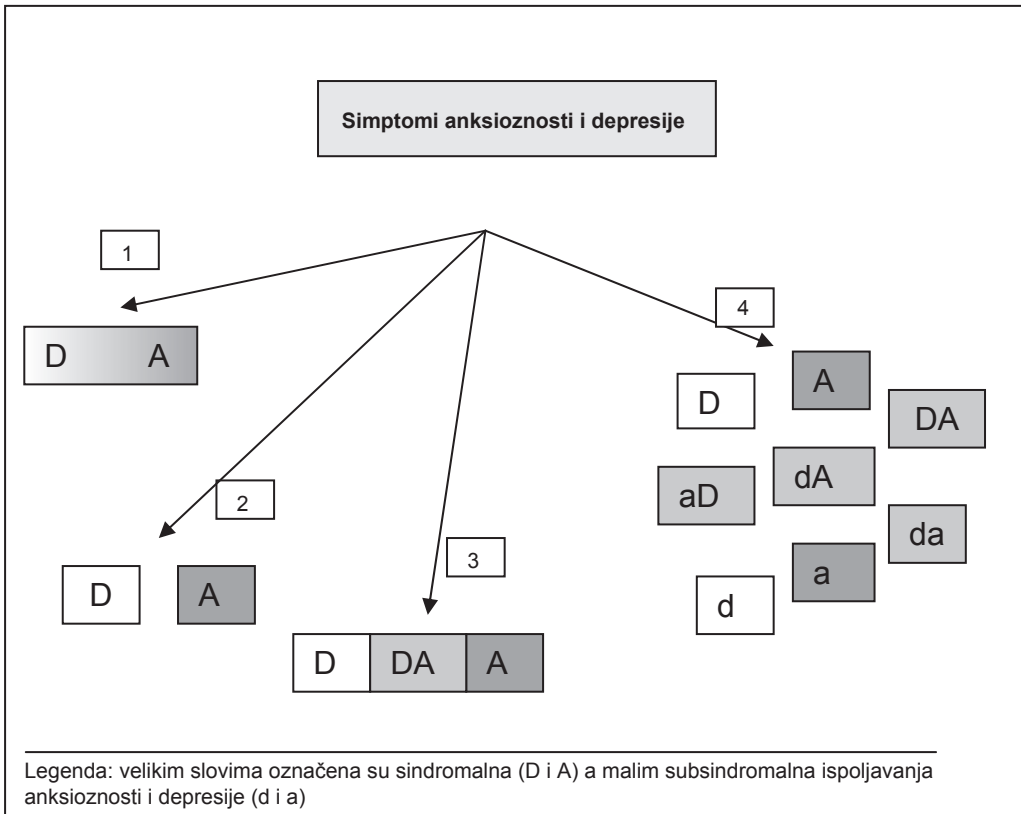
Nedoumice vezane za odnos depresije i anksioznosti nisu novog datuma. Diskusije britanskih unitarista, čije je stanovište da se depresija i anksioznost mogu razlikovati samo kvantitativno [18], i pluralista [21], koji su zagovarali koncept da se radi o zasebnim, kvalitativno različitim poremećajima, započete su pre više od 50 godina, na osnovu lucidnih kliničkih zapažanja. Ove rasprave nastavljaju se do danas, dopunjavane neprekidno rezultatima ispitivanja genetskih osnova, neurobioloških abnormalnosti, kliničke slike (skale za procenu, primena multivarijantnih statističkih analiza), toka i ishoda poremećaja i reagovanja na psihofarmakoterapiju.

Stavrakaki i Vargo [78] u svom preglednom radu rezimiraju argumente koji bi govorili u prilog unitarnog i separatnog koncepta.

Unitarni koncept (1 na Slici 4) bio bi podržan prekriljavanjem simptomatologije dva sindroma (anksioznosti i depresije), nepostojanjem dijagnostičke stabilnosti longitudinalno posmatrano, odnosno, tendencijom da se kod anksioznih pacijenata vremenom jave depresivni simptomi, nepostojanjem razlika u hereditarnom opterećenju anksioznih pacijenata sa depresijom ili bez nje, kao i povoljnim odgovorom na primenu triciklika kod depresivnih i anksioznih pacijenata.

Separatni koncept baziran je na nalazima koji nisu u saglasnosti sa prethodno navedenima, a odnose se na postojanje razlika između dvaju grupa pacijenata u kliničkoj slici (rezultati diskriminacione analize grupe autora iz Newcastlea), vremenu javljanja poremećaja, hereditarnom opterećenju, premorbidnom funkcionisanju, kao i prognozi poremećaja, i na taj način predstavljaju argumente koji bi potvrđivali separatnu poziciju (2 na Slici 4).

Razvoj shvatanja o odnosu depresije i anksioznosti u novije vreme prikazao je Stahl [79]. Pojedini koncepti su shematski prikazani na slici.



Slika 4. Odnos depresije i anksioznosti (modifikovano prema Stahlu, 79)

Separatni koncept dominirao je u kliničkoj praksi tokom 60-tih i 70-tih godina, kada su pacijenti dijagnostikovani kao depresivni, odnosno anksiozni, a terapijski pristup zasnivao se na klasičnim algoritmima (npr. triciklici u terapiji depresija, benzodiazepini u lečenju generalizovanog anksioznog poremećaja). Ovakav pristup podstakao je istraživanja pomenutih poremećaja, olakšavajući formiranje homogenih grupa pacijenata, ali i vodio ka proliferaciji dijagnostičkih podkategorija u okviru kako depresivnih tako i anksioznih poremećaja.

No, akumulacijom znanja vezanih za efekte antidepresivnih i antianksioznih supstanci i razvojem novih, naizgled jasno koncipirane granice između depresivnih i anksioznih poremećaja blede, benzodiazepini se primenjuju u lečenju anksioznih simptoma kod depresivnih pacijenata, a mnogi anksiozni poremećaji leče antidepresivima. Efikasnost serotonergičkih supstanci u lečenju anksioznih i depresivnih poremećaja (na primer SSRI za depresiju i paniku, azapironi za generalizovanu anksioznost i depresiju) tumači se u oba slučaja postojanjem disregulacije serotonergičkog sistema, pri čemu bi, krajnje pojednostavljeno, kod anksioznih stanja postojao eksces, a kod depresivnih deficit serotonergičkih funkcija [80]. Novija ispitivanja genetskih osnova depresije i generalizovane anksioznosti ne ukazuju da ova stanja predstavljaju genetski zasebne poremećaje, nego više govore u prilog činjenice da imaju

zajedničku genetsku osnovu, na primer, predispoziciju ka disfornom raspoloženju, koja se individualnim iskustvima oblikuje ka simptomima depresije, anksioznosti ili preplitanju i jednih i drugih [81, 82].

Komorbiditet (3 na Slici 4) podrazumeva simultano javljanje anksioznih i depresivnih poremećaja. Depresivna bolest se, u ovom kontekstu, ne posmatra kao deo anksioznog poremećaja, već kao konkomitantna bolest prisutna u značajnom delu pacijenata, koji, shodno tome, zahtevaju i odgovarajući terapijski pristup (na primer, za paniku i depresiju).

U novije vreme veći broj autora zagovara subsindromalni koncept (4 na Slici 4) [83, 84], koji za razliku od koncepta o komorbiditetu, obuhvata i one pacijente kod kojih simptomi depresije i anksioznosti koegzistiraju, mada pri tome ne zadovoljavaju (i onako arbitrarne) dijagnostičke kriterijume (A i D na Slici 4) za pojedine izdvojene kategorije. Subsindromalna simptomatika (a i d na Slici 4) dinamična je longitudinalno posmatrano. Tokom vremena depresivni i anksiozni simptomi se pojačavaju i ublažavaju, a u određenim situacijama, na primer nakon stresnog događaja, mogu dostići sindromalni nivo. Stoga bi registrovanje subsindromalne simptomatike doprinelo identifikaciji osoba sa oligosimptomatskim ispoljavanjima kod kojih je rizik od javljanja anksioznih ili depresivnih poremećaja značajno veći nego u opštoj populaciji.

Značaj dijagnostikovanja anksioznosti kod depresivnih pacijenata istican je u velikom broju radova. Utvrđeno je da kod depresivnih pacijenata prisustvo anksioznosti ukazuje na težinu poremećaja, da ovi pacijenti slabije reaguju na antidepresivnu farmakoterapiju, da poremećaj ima lošiji ishod, kao i da je rizik od suicida kod ovih bolesnika visok [85, 86, 87, 88, 89].

Rezultati pomenutih ispitivanja uticali su na formulaciju kategorija poremećaja sa depresijom i anksioznošću, uvrštenih u MKB-10 i DSM IV. Od ovih revizija svakako se očekuje da dalje stimulišu ispitivanja genetskih i neurobioloških osnova, kliničkih ispoljavanja, toka ishoda i reagovanja na terapiju depresivnih i anksioznih poremećaja.

Prednost i nedostaci operacionalizovane dijagnostike

Prelaz sa tradicionalne na operacionalizovanu dijagnostiku psihičkih poremećaja počeo je ranih 70-tih godina a trajao sve do zvaničnog prihvatanja desete revizije MKB, početkom 90-tih. Za sada nema većih neslaganja jedino oko toga da je od ciljeva kojima je težila biološka psihijatrija postignut onaj vezan za povećanje reljabilnosti psihijatrijskih dijagnoza. Operacionalizovana dijagnostika danas predstavlja osnovu istraživanja u biološkoj psihijatriji i psihofarmakoterapiji. Terminologija savremenih dijagnostičkih sistema okosnica je komunikacije među psihijatrima, a samim tim i nezaobilazni deo edukacije. Multiaksijalna dijagnostika olakšava prikupljanje značajnih informacija o pacijentu. Koncept o komorbiditetu nalazi svoju primenu kako u istraživanjima (na primer ispitivanja vezana za biološke osnove depresivnih i anksioznih poremećaja), tako i u svakodnevnoj praksi (pokazano je da je konkomitantno prisustvo anksioznih poremećaja kod depresivnih pacijenata povezano sa lošijim reagovanjem na primenu antidepresiva, visokim suicidalnim rizikom, manje povoljnim tokom i ishodom poremećaja).

Sa druge strane, različiti vidovi validnosti psihijatrijskih dijagnoza nisu povećani. Povećanje broja dijagnostičkih kategorija u sukcesivnim verzijama dijagnostičkih sistema, kao i nepreciznosti u njihovom definisanju nisu, za sada, omogućili formiranje homogenih grupa pacijenata, a time ni generalizacije nalaza. Ova okolnost relativizira i kvalitet komunikacije ostvarene između psihijatarata.

Imajući u vidu navedeno, ne čudi da je veliki broj autora ukazivao na nedostatke i potencijalno negativne aspekte prelaska na operacionalnu dijagnostiku. Tako van Praag [90] smatra da je klasifikacija depresivnih poremećaja sada jednako konfuzna kao pre 30 godina, pa čak da je “situacija sada i gora, jer je kaos kodificiran i time skriveniji”. Napuštanje evropskih tradicionalnih koncepata – složenih, nekada kontradiktornih, često zasnovanih na nepotvrđenim hipotezama – bilo je neminovno, smatra Pichot [91]. Ali, umesto ideja koje su decenijama razvijali kompetentni kliničari, nude se, pod nazivom “ateoretizma” koncepti koji nekada nisu ništa drugo do preterane simplifikacije. Ukazano je na to da kriteriološki pristup dijagnostici nosi rizik od redukcionističke deformacije psihijatrije, jer podstiče na zanemarivanje složenijih psihopatoloških i interakcijskih fenomena čija interpretacija zahteva viši nivo teorijskog znanja [92, 93]. Imajući u vidu činjenicu da je operacionalizovanim dijagnozama, slično kliničkim, nemoguće formiranje homogenih grupa pacijenata, jer su kriterijumi za identifikaciju pojedinih kategorija nejasno definisani i nemaju veću diskriminacionu vrednost, kao i okolnost da ni jedan od postojećih operacionalnih sistema dijagnostičkih kriterijuma za poremećaje raspoložena nije u zadovoljavajućoj meri validan, Huber i sar. [94] ukazuju na to da je napuštanje tradicionalnih koncepata o idiopatskim (endogenim) psihozama, zbog prihvatanja novih, čija je reljabilnost veća, problematična strategija. Tim pre što uvođenjem novih dijagnostičkih termina i pojmova nisu rešeni, već jedino na drugi način formulisani, stari problemi [29].

Činjenica je da je poremećaje čija je etiopatogeneza nepoznata bilo moguće definisati jedino na deskriptivnom nivou. Takođe je neosporno da je ovakav način određenja depresivnih poremećaja podstakao istraživanja vezana za njihovo poreklo i razvoj. U ovom kontekstu bi se operacionalizovani dijagnostički sistemi mogli shvatiti ne kao definitivna rešenja pitanja podele depresija, nego kao privremene konvencije, koje predstavljaju polazište za dalja istraživanja, čiji bi rezultati bili u osnovi nove, validnije (?) klasifikacije. To bi podrazumevalo da je biološka psihijatrija usmerena ka nozologiji.

O denozologizaciji biološke psihijatrije – funkcionalni pristup psihopatologiji

Biološka psihijatrija mentalne poremećaje posmatra kao zasebne entitete sa specifičnom etiopatogenezom, kliničkom slikom, tokom i ishodom [95]. Ovaj pristup je, dakle, u osnovi kategorijalan. Glavni cilj biološke psihijatrije bio bi utvrđivanje povezanosti određenih nozoloških entiteta i pojedinih bioloških abnormalnosti. Tragalo se za biološkim markerima u nadi da će njihovo otkrivanje omogućiti pouzdano i objektivno diferenciranje pojedinih tipova psihičkih poremećaja (“laboratorijska dijagnoza”), zatim, da će utvrđivanje bioloških markera doprineti razumevanju patofiziologije poremećaja i konačno, da će omogućiti predviđanje toka i izbor optimalne terapije poremećaja, kao i praćenja efekata lečenja.

«Nozologomanija» (kako van Praag [96] naziva proliferaciju dijagnostičkih kategorija) posledica je okolnosti da su nozološki sistemi rigidni, nefleksibilni, i da je, ukoliko abnormalno mentalno stanje ne ispunjava definisane kriterijume, dijagnozu nemoguće postaviti. Ova okolnost vodi ka progresivnom povećavanju dijagnostičkih kategorija, sa jedne strane, i do veštačkog povećavanja stopa komorbiditeta sa druge.

U pacijenata sa depresivnim poremećajima otkrivene su brojne biološke abnormalnosti. Pokazano je, međutim, da ove abnormalnosti nisu ni dovoljno senzitivne (ne nalaze se u svih pacijenata određene kategorije) ni dovoljno specifične (mogu se naći i kod pacijenata drugih dijagnostičkih jedinica). Osim toga, ni za jednu od otkrivenih bioloških abnormalnosti nije nedvosmisleno dokazano da je povezana sa patofiziologijom poremećaja.

Grupa autora okupljena oko van Praaga predlaže komplementarni pristup istraživanjima u biološkoj psihijatriji [90, 95, 96]. Autori ovaj pristup, koji bi vodio ka denozologizaciji biološke psihijatrije, označavaju terminom «funkcionalna psihopatologija». Primena ovakvog pristupa istraživanjima pružila bi informacije o tome koji delovi psihološkog aparata su disfunkcionalni, što nozološke i sindromološke dijagnoze ne čine.

Znaci poremećaja funkcija različitih transmitterskih sistema utvrđeni kod pojedinih psihijatrijskih poremećaja nisu specifični za određene nozološke jedinice, već koreliraju sa određenim psihopatološkim dimenzijama, nezavisno od nozološkog konteksta u kome se one nalaze. Ovaj pristup potkrepljen je postojanjem dijagnostički heterogenih poremećaja kod kojih su utvrđene alteracije metabolizma serotonina (5HT) [97, 98]. Poremećaji raspoloženja, opsesivno-kompulzivni poremećaj, panični poremećaj, anoreksija, bulimija, različiti vidovi agresivnog ponašanja, suicidalno ponašanje i drugi, kao zajednički imenitelj imaju psihopatološku dimenziju agresivnost/impulsivnost odnosno, dezinhibiciju impulsivnog, nagonskog ponašanja. Slično, od nozološkog konteksta nezavisne korelacije nađene su između poremećaja funkcije noradrenergičkog sistema i anhedonije, odnosno dopaminergičkog i hipoaktivnosti/inercije [99, 100, 101].

Funkcionalni pristup psihopatologiji podrazumeva sledeće principe [95, 96]:

- Osnovne jedinice klasifikacije u psihopatologiji nisu sindromi niti nozološki entiteti, već psihološke disfunkcije, kao što su poremećaji percepcije, kognicije, pamćenja i obrade informacija.
- Nozološka klasifikacija određenog psihijatrijskog poremećaja predstavlja samo prvi korak u dijagnostici. Sledeći je disekcija sindroma na njegove osnovne komponente, psihološke disfunkcije. Identifikacija pojedinih dimenzija, a ne nozološka dijagnoza bi, zatim, predstavljala osnovu za indikovanje psihofarmakoterapije.
- Biološka istraživanja trebalo bi da budu usmerena na potragu za korelacijom između bioloških i psiholoških disfunkcija.

Funkcionalni pristup psihopatologiji je u svojoj osnovi dimenzionalan. Psihijatrijske poremećaje posmatra kao konglomerate psiholoških disfunkcija koje su nozološki nespecifične, variraju u intenzitetu i u različitim se kombinacijama mogu sresti kod pojedinih psihijatrijskih sindroma.

U mnogim raspravama o podeli depresivnih poremećaja (koncepti Kraepelina, Schneidera, britanskih autora – unitarista i separatista, sve do uvoda u DSM IV) postavljalo se pitanje treba li klasifikaciji depresija pristupiti sa kategorijalnog ili dimenzionalnog aspekta. Zagovornici funkcionalnog pristupa psihopatologiji [93,94] predlažu da ovaj, dimenzionalni pristup izučavanju psihičkih poremećaja upotpuni nozološki, a ne da bude njegova alternativa. Ovakav pristup mogao bi dalje da podstakne istraživanja kako na polju bioloških osnova psihičkih poremećaja, tako i u psihofarmakologiji i izučavanjima ljudskog ponašanja.

LITERATURA:

1. Stefanis C, Stefanis N.: Diagnosis of depressive disorder: a review. In: Maj M., Sartorius N.(eds): Depressive disorders. John Wiley & Sons, 1999:1-52.
2. Kendell RE.: Much Diversity, Many Categories, No Entities. In: Maj M., Sartorius N.(eds): Depressive disorders. John Wiley & Sons, 1999:52-54.
3. Totić S, Paunović VR: Dichotomies of depressive disorders: searching for specific profile of endogeneity. *Engrami*, 1992; 14:237-239.
4. Kendell RE.: The classification of depressions. A review of contemporary confusion. *Br J Psychiatry*, 129:15-28, 1976.
5. Kendler KS: Toward a scientific psychiatric nosology. *Arch Gen Psychiatry*, 47:969-973, 1990.
6. Stengel E.: Classification of mental disorders, *Bulletin of the World Health Organization*, 21:601-663, 1959.
7. Hempel CG.: Introduction to problems of taxonomy. In: Zubin J. (ed): *Field studies in the mental disorders*. New York, Grune and Straton, 1961.
8. Till E., Živanović O.: Afektivni poremećaji u savremenim operacionalizovanim klasifikacionim sistemima. *Psihijatrija danas*, 24 (suppl 3-4): 291-306, 1992.
9. Feighner JG, Robins E, Guze SB et al.: Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*, 26: 57-63, 1972.
10. Spitzer RL, Endicott J, Robins E.: *Research Diagnostic Criteria for a selected group of functional disorders*, New York State Psychiatric Institute, New York, 1975.
11. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistic Manual of mental disorders 3rd edn (DSM III)*, American Psychoatric Association, Washington DC, 1980.
12. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistic Manual of mental disorders revised 3rd edn rev (DSM III R)*, American Psychoatric Association, Washington DC, 1987.
13. SZO: MKB 10. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja: klinički opisi i dijagnostička uputstva, *Zavod za udžbenike i nastavna sredstva*, Beograd, 1992.
14. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistic Manual of mental disorders 4th edn (DSM IV)*, American Psychoatric Association, Washington DC, 1994.
15. Kendell RE.: The choice of diagnostic criteria for biological research. *Arch Gen Psychiatry*, 39:1334-1339, 1982.
16. Ni Bhrolchain M. Psychotic and neurotic depression: 1. Some points of method. *Br J Psychiatry*, 134:87-93; 1979.

17. Till E. Problematika klasifikacije i dijagnostike depresija. U: Psihijatrija. Kecmanović D. (ed), 963-998, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1989.
18. Lewis AJ.: Melancholia: a clinical survey of depressive states. *J Ment Science*, 80:277-378, 1934.
19. Carney MWP, Roth M, Garside RF. The diagnosis of depressive syndromes and the prediction of ECT response. *Br J Psychiatry* , 111:659-674; 1965.
20. Gurney C., Roth M., Garside RF, Kerr TA., Shapira K.: studies in the classification of affective disorders. The relationship between naxiety states and depressive illness II. *Br J Psychiatry*, 121:162-166, 1972.
21. Roth M, Gurney C, Garside AR et al.: Studies in the classification of affective disorders. The relationship between anxiety and depressive illness I. *Br J Psychiatry*, 121:147-158, 1972
22. Kendell RE. The role of diagnosis in psychiatry. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.
23. Kendell RE., Gurlay J.: The clinical distinction between psychotic and neurotic depression. *Br J Psychiatry*, 117:257-260, 1970 .
24. Clayton PJ, Lewis CE. The significance of secondary depression. *J Affec Disord*, 3:25-32; 1981.
25. Reveley AM. The distincion of primary and secondary affective disorders. Clinical implication. *J Affective Disord*, 3:273-284; 1981.
26. Clayton PJ. A further look at secondary depression. In: Clayton PJ., Barret JE (eds): *Treatment of depression: old controversies and new approaches.*American Psychopatological Association serries, Raven Press, New York, 1983.
27. Akiskal HSA, Bitar DH, Puzantian VR et al: The nosological status of neurotic depression: a prospective three to for year follow up examination in light of prymary-secondary and unipolar-bipolar dichotomies. *Arch Gen Psychiatry*, 35:756-766; 1978.
28. Davidson JRT, Mc Leon MN, Kurland AA et al.: Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry*, 39:527-534; 1982.
29. Angst J. Begriff der Affktiven Erkrankungen. In: *Affektive Psychosen, Psychiatrie der Gegenwart*, Springer, Berlin, 1987.
30. Wittchen H.U. (1996) Critical issues in the evaluation of comorbidity of psychiatric disorders. *Br. J. Psychiatry*, 168: 9–16.
31. Leonhard K. *Aufteilung der endogenen Psychosen*, Akademie Verlag, Berlin, 1957
32. Bourgeois M. Unipolaires et bipolaires: les deux maladies de l'humeur. *L'Encéphale*, 18:1-4; 1992.
33. Perris C. The distinction between unipolar and bipolar mood disorders: a 25-years perspective. *L'Encéphale*, 18:9-13; 1992.
34. Bougerol T. Facterus sémiologiques et psychologiques de la réponse aux antidépresseurs. *L' Encephale*,17:337-386; 1991.
35. Goodwin FK; Jamison KR: *Manic Depressive Illness.*Oxford University Press, New York, 1990.

36. Akiskal HSA.: Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorder. In: Maj M., Akiskal HSA., Lopez-Ibor JJ., Sartorius N. (eds): *Bipolar disorder*, John Wiley & Sons;1-52, 2002.
37. Regier DA, Boyd JH, Burke JD Jr et al. One month prevalence of mental disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*, 45:977-986; 1998.
38. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Zhao S. Et al: Lifetime and 12-month prevalence of psychiatric disorders in the United States: results from the national comorbidity survey. *Arc Gen Psychiatry*, 51:8-19; 1994.
39. Weisman MM, Bland RC, Canino GJ. Et al.: Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 276:293-299; 1996.
40. Sadocky E., Papp Z, Vitrai J et al. The prevalence of major depressive and bipolar disorder in Hungary. *J Affect Disord*, 50:155-162;1998.
41. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*, 50:143-151;1998.
42. Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry*,11:31-42; 1976.
43. Angst J, Frey R Lohmeyer B, Zerbin-Rudin E. Bipolar manic-depressive psychoses: results of genetic investigation. *Hum Gen*, 55:237-254;1980.
44. Akiskal HSA, Mallya G. Criteria for the «soft» bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull*, 23:68-73; 1987.
45. Endicott NA. Psychophysiological correlates of «bipolarity». *J Affect Disord*, 17:47-56; 1989.
46. Bennazi F. Depression with DSM IV atypical features: a marker for bipolar II disorder. *Eur Arch Psych Clin Neurosci*, 250:53-55; 2000.
47. Akiskal NSA, Chen SE, Davis GC. et al. Borderline: an adjective in search of a noun. *J Clin Psychiatry*, 46:41-48; 1985.
48. Regier DS, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders and alcohol and other drug abuse. *JAMA*, 264:2511-2518; 1990.
49. Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence in subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord*, 2:191-195; 2000.
50. Akiskal HSA, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. *Psychiatr Clin North Am*, 22: 517-534;1999.
51. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effects of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychaitry*, 61:804-808;2000.
52. Freud S. Trauer und Melancolie, 1916. U: *Die Wahnwelten*. Staruss E, Zutt J (eds): 323-336. Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt, 1963.
53. Abraham K. Versus einer Entwicklungsgeschichte der Libido aufgrund der Psychoanalyse seclischer störungen. *Nene Arbeiten zur ärftlichen Psychoanalyse*, 1:1-70;1924. U: *Abraham K. Psychoanalytische Studien zur Charakterbildung und andere Schriften* U: v Cremerius (ed) 113-185. Fisher, Frankfurt, 1969.

54. Hirchfeld RMA, Klerman GL, Clayton RJ et al. Assessing personality: effects of depressive states on trait measurement. *Am J Psychiatry*, 140:695-699; 1983.
55. Phillips AK, Gunderson J, Hirschfeld RMA. A review of the depressive personality. *Am J Psychiatry*, 147:830-839; 1990.
56. Hirschfeld RMA, Klerman GA. Personality attributes and affective disorders. *Am J Psychiatry*, 136:67-70; 1979.
57. Akiskal HSA: Dysthymic disorder: psychopathology of proposed chronic depressive subtypes, *Am J Psychiatry*, 140:11-20; 1983.
58. Lauter H. Phasenüberdauernder Persönlichkeitswandel und persistierende Symptome bei der endogenen Depression. In: *Das depressive syndrom*. Hippus H, Selbach S (eds): 127-163. Urban u Schwartzberg, München; 1969.
59. Welner A, Liss JL, Robins E. Personality disorders part II – follow up. *Br J Psychiatry*, 124:359-367; 1974.
60. Akiskal HSA. The interface of chronic depression with personality and anxiety disorders. *Psychopharmacoll Bull*, 20:393-399; 1984.
61. Charney DS, Nelson JC, Quinlan DM. Personality traits and disorder in depression. *Am J Psychiatry*, 138:1601-1604; 1981.
62. Pfohl B, Stangle D, Zimmermann M. The implications of DSM III personality disorders for patients with major depression. *J Affective Disord*, 7: 309-318; 1984.
63. Zimmerman M, Coryell W, Pfohl B et al. ECT response in patients with and without DSM III personality disorder. *Am J Psychiatry*, 143:1030-1032; 1986.
64. Black DW, Bell S, Hubert J et al. The importance of axis II in patients with major depression. *J Affective Disord*, 14:115-124; 1988.
65. Akiskal HSA, Rosenthal TL, Haykal RF et al: Characterological depressions – clinical and sleep EEG findings separating “subaffective dysthymias” from “character spectrum disorders”. *Arch Gen Psychiatry*, 37:777-783; 1980.
66. O’Leary D, Costello F. personality and outcome in depression: an 18-month prospective follow up study. *J Affect Disord* 2001;63:67-78.
67. Patience DA, McGuire RJ, Scott AI et al. The Edinburgh Primary Care Depression Study: personality disorder and outcome. *Br J Psychiatry* 1995;167:324-330.
68. Duggan CF, Lee AS, Murray RM. Does personality predict long-term outcome in depression. *Br J Psychiatry* 1990;157:19-24.
69. Surtees PG, Wainwright NW. fragile states of mind: neuroticism, vulnerability and the long-term outcome of depression. *Br J Psychiatry* 1996;169:338-347.
70. Mulder RT, Joyce PR, Luty SE. The relationship of personality disorders to treatment outcome in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:259-264.
71. Mulder RT. Personality Pathology and Treatment Outcome in Major Depression: A Review. *Am J Psychiatry* 2002; 159:359–371.
72. Frances A, Hall W. Work in progress on the DSM IV mood disorders. In: *The diagnosis of depression*, Feighner JP, Boyer WF (eds): 49-65, John Willey and sons LTD, Chichester, 1991.

73. Lapiere YD. Pharmacological therapy of dysthymia. *Acta Psychiatr Scand*, 89 (suppl 83):42-48; 1994.
74. Akiskal HSA. Dysthymia: clinical and external validity. *Acta Psychiatr Scand*, 89 (suppl. 383):19-23; 1994.
75. Dubovsky SL. Understanding and treating depression in anxious patients. *J Clin Psychiatry*, 51 (suppl 10):3-8; 1990.
76. Nutt D. Management of patients with depression associated with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry*, 58(suppl 8):11-16; 1997.
77. Hamilton M. Distinguishing between anxiety and depressive disorders. In: *Handbook of anxiety disorders*, Last CA, Hersen M (eds): 143-155, Pergamon Press, New York, 1998
78. Stavrakaki C, Vargo B. The relationship of anxiety and depression: a review of the literature. *Br J Psychiatry*, 149:7-16; 1986.
79. Stahl SM. Mixed depression and anxiety: serotonin_{1A} receptors as a common pharmacological link. *J Clin Psychiatry*, 58(suppl 8):20-26; 1997.
80. Nutt D. Management of patients with depression associated with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry*, 58(suppl 8):11-16; 1997.
81. Prescott CA, Kendler KS. Do anxious and depressive states share common genetic factors? *Eur Neuropsychopharmacol*, 8(suppl 2):76-77; 1998.
82. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC et al. Major depression and generalized anxiety disorder: same genes (partially) different environments? *Arch Gen Psychiatry*, 49:716-722; 1992.
83. Angst J, Dobler-Mikola A. The Zurich study VI: a continuum from depression to anxiety disorders? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 235:179-186; 1985.
84. Stahl SM. Mixed anxiety and depression: clinical implications. *J Clin Psychiatry*, 54(suppl 1):33-38; 1993.
85. Coryell W, Endicott J, Andreasen N et al. Depression and panic attacks: the significance of overlap as reflected in follow up and family study data. *Am J Psychiatry*, 145:293-300; 1988.
86. Clayton PJ, Grove WM, Coryell W et al. Follow up and family study of anxious depression. *Am J Psychol*, 148:1512-1517; 1991.
87. Clayton PJ. Comorbidity factor: establishing the primary diagnosis in patients with mixed symptoms of anxiety and depression. *J Clin Psychiatry*, 51(suppl 11):35-39; 1990.
88. Noyes RJ, Clancy J, Hoenc PR et al. The prognosis of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry*, 37:173-178; 1980.
89. Fawcett J. The detection and consequences of anxiety in clinical depression. *J Clin Psychiatry*, 58(suppl 8):35-40; 1997.
90. van Praag HM: The DSM IV (depression) classification: To be or not to be? *J Nerv Ment Dis*, 178:147-155; 1990.
91. Pichot P. European perspectives on the classification of depression. *Br J Psychiatry*, 153 (suppl 3):11-15; 1988.

92. Sass H. Operationalizirte Diagnostik der Psychiatrie. *Nervenarzt*, 61:255-258;1990.
93. Glatzel J. Die Abschaffung der Psychopatologie in Namen des Empirismus. *Nervenarzt*, 61:276-282;1990.
94. Huber G, Gross G, Klosterkrötter A. Konzepte und Kriterien affektiver Psychosen. *Nervenarzt*, 60:90-94;1989.
95. van Praag HM, Kahn RS, Asnis GM et al. Denosologization of biological psychiatry or the specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders. *J Affective Disord*, 13:1-8; 1987.
96. van Praag HM. Flaws of Current Diagnosis of Depression. In: Maj M., Sartorius N.(eds): *Depressive disorders*. John Wiley & Sons, 1999:1-52
97. López-Ibor JJ. The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour. *Br J Psychiatry*, 153(suppl 3):26-39;1988.
98. Montgomery SA, Feinberg N. Is there a relationship between serotonin receptor subtypes and selectivity of response in specific psychiatric illnesses? *Br J Psychiatry*, 155 (suppl 8):63-70; 1989.
99. Siever LJ. Role of noradrenergic mechanisms in the etiology of affective disorders. In: *Psychopharmacology: The third generation of progress*, Meltzer HY (ed):493-504; New York, Raven Press; 1987.
100. Schatzberg AF, Schildkraut JJ. Recent studies on norepinephrine system in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds): *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*: 911-920, Raven Press, New York; 1995.
101. Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds): *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*: 921-932, Raven Press, New York; 1995.

UČESTALOST I RASPROSTRANJENOST DEPRESIJE U SVETU I SRBIJI

Slavenka Janković,

Institut za epidemiologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Adresa autora:

Prof. dr Slavenka Janković, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Višegradska 26, 11.000 Beograd, e-mail: slavenka@eunet.yu

THE BURDEN OF DEPRESSION IN THE WORLD AND SERBIA

Slavenka Janković,

Institute of Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade

Authors address:

Professor Slavenka Janković, MD, PhD, Institute of Epidemiology, Faculty of Medicine, Višegradska 26, 11000 Belgrad, Serbia & Montenegro, e-mail: slavenka@eunet.yu

SAŽETAK

Depresija je mentalni poremećaj od koga boluje preko 120 miliona ljudi širom sveta. Sa 4,5 svih DALY-ja (godine života korigovane zbog nesposobnosti) nalazi se na četvrtom mestu vodećih uzroka opterećenja društva bolešću, i predstavlja glavni uzrok nesposobnosti sa 12,1% svih godina „zdravog“ života izgubljenih zbog nesposobnost (YLD). Ako se sadašnji trend demografske i epidemiološke tranzicije nastavi, opterećenje izazvano depresijom porašće na 5,7% ukupnog opterećenja bolešću, tako da će depresija postati drugi vodeći uzrok u svetu u 2020. godini, a u zemljama u razvoju vodeći uzrok opterećenja društva bolešću. Sem što doprinosi opterećenju društva bolešću, depresija je i faktor rizika za samoubistva, namerno izazvane povrede i ishemijsku srčanu bolest. Glavni faktori rizika za nastanak depresije su ženski pol, rano odraslo doba i drugi psihijatrijski poremećaji.

Prema Studiji opterećenja društva bolešću u Srbiji, depresija je u 2000. godini bila odgovorna za 52.901 DALY-ja (19.073 kod muškaraca i 33.828 kod žena). U ukupnom rangiranju, baziranom na DALY-jima za 18 odabranih poremećaja zdravlja, depresija je bila na 4. mestu. U našoj zemlji nedostaju naučna istraživanja mentalnog zdravlja u oblastima epidemiologije, rada zdravstvenih službi, terapije i prevencije. Mentalno zdravlje društvenih zajednica trebalo bi stalno pratiti, uključujući indikatore mentalnog zdravlja u zdravstvene informacione sisteme i sisteme izveštavanja. Glavni ciljevi budućih studija uključuju evaluaciju prevalencije, težine kliničke slike i nesposobnosti izazvane depresivnim poremećajima, kao i procenu korišćenja zdravstvenih službi i lekova.

Ključne reči: Depresija, epidemiologija, prevalencija, DALY, faktori rizika

ABSTRACT

Depression is a common mental disorder, affecting more than 120 million people worldwide. It is ranked as the fourth leading cause of burden among all diseases, accounting for 4.5% of the total disability-adjusted life years (DALYs), and the leading cause of disability, accounting for 12.1% of total years lost due to disability (YLDs). If current trends for demographic and epidemiological transition continue, the burden of depression will increase to 5.7% of the total burden of disease, becoming the second leading cause of DALYs lost in the year 2020. In developing countries, depression is projected to be the leading cause of disease burden. As well as contributing to the burden of disease in its own right, depression is a risk factor for suicide and self-inflicted harm and for ischaemic heart disease. The main risk factors for depression are: femal gender, early adulthood and other psychiatric disorders.

According to Serbian Burden of Disease Study, depression was responsible for 52,901 DALYs (19,073 in males and 33,828 in females) in the year 2000. In the overall ranking, based on DALYs for 18 selected disorders, depression had the 4th rank in Serbia. There is a notable lack of scientific research on mental health epidemiology, services, treatment and prevention in our country. The mental health of communities should be monitored including mental health indicators in health information and reporting systems. The main objectives of the future studies include the evaluation of the prevalence, severity, and disabilities of depressive disorders and assessment of the use of services and medications.

Key words: Depression, epidemiology, prevalence, DALY, risk factors

UVOD

Prema procenama SZO, preko 120 miliona ljudi u svetu u svakom trenutku boluje od depresije, i to skoro dvostruko više žena nego muškaraca [1]. Depresivni poremećaji predstavljaju veliko opterećenje za društvo, često veće od opterećenja koje sa sobom nose mnoge hronične somatske bolesti. Njihov značaj se ne ogleda samo u njihovoj učestalosti, već i u dugom toku, povratnom karakteru, povezanosti sa drugim bolestima, troškovima koji ih prate, i posledicama po porodicu i društvo [2]. Sem toga, depresivni poremećaji predstavljaju faktore rizika za samoubistva, namerno izazvane povrede i ishemična srčana oboljenja [3].

Zbog problema vezanih za pouzdanost dijagnostike, podaci o obolevanju često nisu pružali pravu sliku o učestalosti depresije, dok je pridavanje većeg značaja mortalitetnim podacima činilo da je nedovoljna pažnja pružana ovom ozbiljnom, mada nefatalnom poremećaju, odgovornom za nešto više od 1% smrtnih ishoda u svetu [4].

Prava veličina problema depresije, kao i drugih mentalnih poremećaja, sagledana je tek uvođenjem zbirnih pokazatelja koji uzimaju u obzir i uticaj bolesti na kvalitet života. Najčešće korišćen od svih zbirnih pokazatelja je DALY – godine života korigovane u odnosu na nesposobnost (engl. DALY = Disability Adjusted Life Years) koji predstavlja zbir izgubljenih godina života zbog prevremene smrti (engl. YLL = Years of Life Lost) i izgubljenih godina »zdravog« života zbog nesposobnosti (engl. YLD = Years Lost due to Disability) [5].

Kako u mnogim delovima sveta nedostaju ili su nekompletni podaci o ušestalosti mentalnih poremećaja, SZO je pokrenula svetsko istraživanje mentalnog zdravlja 2000. godine (engl. World Mental Health 2000 Survey) [6]. Po sličnoj metodologiji sprovodi se i evropsko istraživanje epidemiologije mentalnih poremećaja (engl. European Study of Epidemiology on Mental Disorders – ESEMeD) [7]. Rezultati ovih studija ukazuju na razlike u prevalenciji depresije, kako unutar Evrope, tako i između evropskih zemalja i ostalih delova sveta.

2. UČESTALOST I RASPROSTRANJENOST U SVETU

2.1. Prevalencija i incidencija

Depresija se registruje u svim zemljama sveta. Celoživotna prevalencija unipolarne depresije kreće se u rasponu od 0,9% u Tajvanu do 17,1% u SAD-u [8], pa čak i do 19,0% u Libanu [9]. Godišnja prevalencija velike depresije (2% – 6%), kao i tačka prevalencije (od 4,6% u Finskoj do 7,4% u Grčkoj), takođe, variraju što može biti posledica različitog metodološkog pristupa u prikupljanju podataka. Bolest je učestalija među ženama u svim sredinama [10].

Razlike u prevalenciji mogu biti stvarne ili prividne, uslovljene kulturološkom razlikom u definisanju (doživljavanju) i registrovanju depresije, npr. u Tajvanu i na Zapadu [10].

2.2. Godine života korigovane u odnosu na nesposobnost (DALY)

Depresija je, prema rezultatima studije globalnog opterećenja bolestima u 2000. godini, bila na četvrtom mestu u svetu sa 4,5% svih DALY-ja (tabela 1), dok je bila na drugom mestu kod osoba uzrasta od 15 do 44 godine [11].

I u odnosu na pol uočene su razlike: sa 5,6% svih DALY-ja depresija je bila na četvrtom mestu kod žena, ali na sedmom kod muškaraca (3,4% svih DALY-ja) [11].

Značajne razlike postoje i između pojedinih regiona sveta. Doprinos depresije ukupnom opterećenju bolestima u Africi u 2000. godini iznosio je 1,2%, i ona se tamo našla na 13. mestu, dok je u Americi bila vodeći uzrok, predstavljajući 8% od totalnog opterećenja. U Evropi je velika depresija bila na 3. mestu sa 6,1% svih DALY-ja. Uopšteno posmatrajući, u bogatijim zemljama opterećenje depresijom je iznosilo 8,9%, dok je u srednje bogatim i siromašnim opterećenje bilo 4,1% svih DALY-ja [12]. Ukoliko se posmatraju samo godine »zdravog« života izgubljene zbog nesposobnosti (YLD), unipolarna depresija je u 2000. godini bila vodeći uzrok nesposobnosti u svetu sa 12,1% svih YLD (14,5% kod žena i 9,7% kod muškaraca).

Rang	Bolest/poremećaj zdravlja	% svih DALY-ja
1	Perinatalna stanja	6,8%
2	Infekcije donjeg dela respiratornog trakta	6,3%
3	HIV/AIDS	5,5%
4	Unipolarna depresija	4,5%
5	Dijarejalne bolesti	4,4%
6	Ishemična srčana bolest	4,0%
7	Cerebrovaskularne bolesti	3,1%
8	Malarija	2,9%
9	Saobraćajni traumatizam	2,6%
10	Tuberkuloza	2,4%

*Izvor: WHO, 2002 [1]

Procenjuje se da će opterećenje društva ovom bolešću rasti i da će se 2020. godine depresija sa 5,7% svih DALY-ja, naći na drugom mestu vodećih uzroka bremena bolesti u svetu. Danas se već nalazi na drugom mestu u uzrasnoj grupi 15-44. godine, posmatrano zajedno za osobe oba pola. Takođe se procenjuje da će ova bolest biti vodeći uzrok opterećenja bolešću žena u svetu i stanovnika zemalja u razvoju [13]. Rezultati najnovijih istraživanja govore u prilog datih procena, tj. da one nisu pre-cenjene [14].

Tabela 1. Deset vodećih uzroka DALY-ja u svetu u 2000. god.*

2.3. Mortalitet

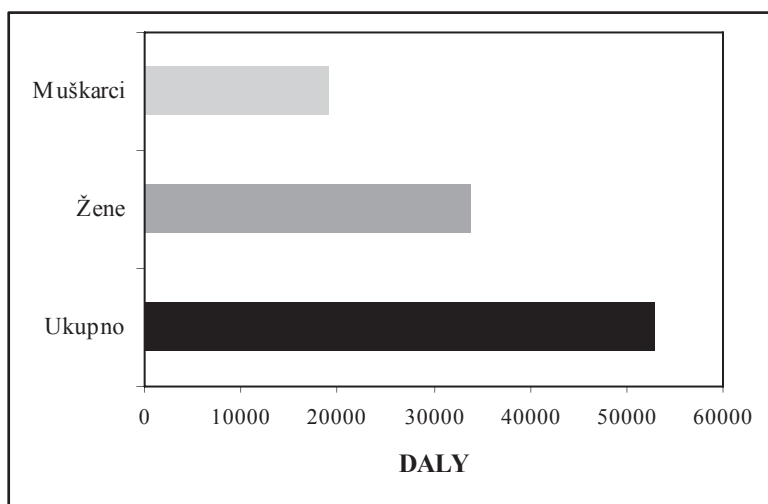
Unipolarna depresija je odgovorna tek za nešto više od 1% svih smrtnih ishoda u svetu [4]. Pripada grupi nefatalnih poremećaja zdravlja.

3. UČESTALOST I RASPROSTRANJENOST U SRBIJI

U Srbiji nema preciznih podataka o prevalenciji depresije.

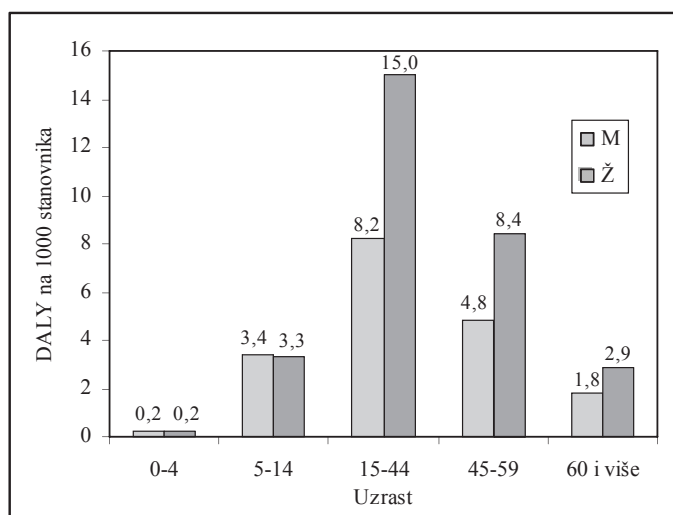
Prema podacima studije opterećenja bolestima i povredama u Srbiji u 2000. godini unipolarna depresija se sa stopom od 7,0 DALY-ja na 1000 našla na četvrtom mestu (iza ishemijskog oboljenja srca, cerebrovaskularnih oboljenja i raka pluća) od ukupno 18 odabranih poremećaja zdravlja za koje je opterećenje računato [15].

Depresija je bila odgovorna za 52.901 DALY-ja (19.073 kod muškaraca i 33.828 kod žena) (grafikon 1).



Grafikon 1. Opterećenje depresijom (DALY) po polu, u Srbiji bez Kosova i Metohije, u 2000. godini

Najviše stope DALY-ja bile su u uzrastu od 15 do 44. godine života, kod osoba oba pola (grafikon 2). Kod odraslih stope su bile više kod žena nego kod muškaraca u svim uzrasnim grupama.



Grafikon 2. Opterećenje depresijom u DALY stopama po uzrastu i polu, u Srbiji bez Kosova i Metohije, u 2000. godini

Opterećenje depresijom u Srbiji, Beogradu i EURO regionima, prikazano je na tabeli 2.

Region	YLD/1000			DALY/1000			YLD/ DALY %
	M	Ž	Ukupno	M	Ž	Ukupno	
Srbija ^{a)}	5,19	8,72	7,01	5,19	8,72	7,01	100
Beograd	5,24	9,00	7,21	5,24	9,00	7,21	100
EURO A ^{b)}	n.p.	n.p.	9,91	n.p.	n.p.	9,93	100
EURO B ^{b)}	n.p.	n.p.	11,71	n.p.	n.p.	11,71	100
EURO C ^{b)}	n.p.	n.p.	10,77	n.p.	n.p.	10,77	100%

Tabela 2. Opterećenje depresijom u Srbiji, Beogradu i EURO regionima

a) bez Kosova i Metohije; b) Podaci iz Globalne studije opterećenja bolešću [16]; n.p. nema podataka
EURO A = Andora, Australija, Belgija, Hrvatska, Češka, Danska, Finska, Francuska, Nemačka, Grčka, Island, Irsko, Izrael, Italija, Luksemburg, Malta, Monako, Holandija, Norveška, Portugalija, San Marino, Slovenija, Španija, Švedska, Švajcarska, Velika Britanija; EURO B = Albanija, BiH, Bugarska, Gruzija, Poljska, Rumunija, Slovačka, Makedonija, Turska, Srbija i Crna Gora, Jermenija, Azerbejdžan, Kirgistan, Tadžikistan, Turkmenistan i Uzbekistan; EURO C = Belorusija, Estonija, Mađarska, Kazahstan, Letonija, Litvanija, Moldavija, Ruska Federacija, Ukrajina

Opterećenje depresijom u Srbiji iznosi oko dve trećine opterećenja u EURO B i EURO C regionima. Srbija i Crna Gora pripada regionu EURO B. Opterećenje u Beogradu ne razlikuje se bitno od opterećenja u Srbiji.

4. SEKULARNE PROMENE I BUDUĆI TREND

Za veliku depresiju karakterističan je porast obolevanja tokom vremena u svim uzrasnim grupama i procenjuje se da bi se, ukoliko bi se sadašnji trend nastavio, 2020. godine, sa 5,7% svih DALI-ja, depresija našla na drugom mestu u svetu [16, 2]. Takođe se procenjuje da će ova bolest postati vodeći uzrok opterećenja bolešću žena u svetu, kao i stanovnika zemalja u razvoju [13]. Za razliku od prošlosti, kada je depresija smatrana bolešću sredovečnih i starijih ljudi, uzrast u kome ova bolest započinje pomera se ulevo [10], sa najčešćim početkom između 20. i 25. godine života [12]. Mada je i dalje perzistentna razlika u obolevanju polova sa dvostruko do trostruko češćim obolevanjem žena u svim uzrastima, razlika se smanjuje, zahvaljujući većem porastu rizika obolevanja među mlađim muškarcima u odnosu na mlađe žene.

5. FAKTORI RIZIKA

5.1. Pol

Rizik obolevanja od depresije veći je kod žena (odnos stopa za žene i muškarce kreće se od 1,4:1 do 2,7:1) u svim zemljama i perzistentan je tokom vremena. Rezultati studije opterećenja bolešću u Srbiji, takođe, ukazuju na češće obolevanje žena od ove bolesti u odnosu na muškarce. Odnos standardizovanih stopa DALY-ja kod žena (9,2 na 1000) i muškaraca (5,3 na 1000) u Srbiji za 2000. godinu iznosio je 1,7: 1 [15]. Da razlika u obolevanju polova

nije rezultat veće spremnosti žena da prijave poremećaj ili da zatraže medicinsku pomoć, ukazuju više stope depresije, kako u grupi lečenih, tako i u grupi nelečenih žena. Pravi uzrok razlika u obolevanju polova još uvek nije poznat.

5.2. Uzrast

Najviša prevalencija unipolarne depresije zapažena je u ranom odraslom dobu. U studiji globalnog opterećenja bolešću, depresija se našla na prvom mestu u uzrasnoj grupi od 15 do 44 god. [2]. I u studiji opterećenja bolešću u Srbiji, najviše opterećenje depresijom uočeno je u uzrastu 15–44 god., najverovatnije kao posledica većeg opterećenja ovom bolešću u ranom odraslom dobu, u odnosu na sve ostale uzraste [15].

U populaciji starijih, prevalencija unipolarne depresije opada sa starenjem i iznosi manje od 5%, dok se kod adolescenata beleže vrednosti prevalencije ove bolesti od 4% do 17% [17].

5.3. Rasa i etnička pripadnost

Dok je studija epidemiološkog područja, tj. odabranih uzoraka populacije u SAD (engl. Epidemiologic Catchment Area – ECA) pokazala da su rasne razlike, kada je u pitanju prevalencija unipolarne depresije, neznatne [18], nacionalna studija o komorbiditetu (engl. National Comorbidity Study – NCS) ukazala je na niži rizik crnaca, u poređenju sa ostalim rasama [19].

5.4. Socioekonomski status

Niži nivo obrazovanja i nezaposlenost predstavljaju faktore rizika za nastanak depresije. Gubitak posla i nemogućnost zaposlenja doprinose psihološkom, socijalnom i ekonomskom stresu koji mogu da budu predisponirajući faktori za depresiju. S druge strane depresija može onemogućiti obolele da nađu ili zadrže posao [10].

5.5. Urbano – ruralne razlike

Nekoliko studija je ukazalo na nižu prevalenciju depresije i depresivnih simptoma u ruralnim, u odnosu na urbana područja [20, 21].

5.6. Bračni status

Jaka korelacija između bračnog stanja i depresije uočena je u nekoliko studija sprovedenih u svetu (ECA, NCS i Edmonston studija). Osobe koje žive u braku imaju najnižu, a osobe koje žive same, kao i razvedene osobe, najvišu prevalenciju unipolarne depresije [10].

5.7. Drugi psihijatrijski poremećaji

Prisustvo drugih psihičkih poremećaja, kao i depresivnih simptoma predstavlja prediktivni faktor za nastanak velike depresije. Tako, distimija povećava rizik za nastanak depresije pet puta, a šizofrenija skoro tri puta. Istovremena pojava dva depresivna simptoma u trajanju od dve nedelje prethodila je prvom ataku depresije kod više od polovine obolelih.

Rano otkrivanje depresivnih simptoma moglo bi da predstavlja prvi korak u prevenciji velike depresije [10].

S druge strane prisustvo teških somatskih oboljenja utiče na mentalno zdravlje, kako pojedinca, tako i cele porodice [2]. Depresija je česta kod pacijenata sa dijagnozom HIV infekcije, raka, srčanih bolesti i šloga [22].

5.8. Porodična istorija

Porodične studije su pokazale povećan rizik za nastanak velike depresije među rođacima prvog stepena srodstva probanata sa velikom depresijom. Izgleda da se ovaj povećani porodični rizik odnosi samo na slučajeve velike depresije sa ranim početkom [10].

6. ZAKLJUČAK

Depresija je čest mentalni poremećaj, koji izaziva veoma visok nivo opterećenja bolešću i očekuje se trend porasta u sledećih 20 godina. Prema procenama SZO očekuje se da će u 2020. godini unipolarna depresija biti drugi uzrok opterećenja društva bolešću, odmah iza ishemične bolesti srca, dok će u zemljama u razvoju, biti vodeći uzrok [16].

U Srbiji, kao i u mnogim zemljama, ne postoje precizni podaci o učestalosti depresivnih poremećaja, što ukazuje na potrebu epidemioloških istraživanja mentalnog zdravlja populacije, sa ciljem procene prevalencije depresivnih poremećaja, težine kliničke slike, nesposobnosti zbog bolesti, kao i korišćenja zdravstvene službe i lekova.

LITERATURA

1. World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, World Health Org. 2002. Also available at: <http://www.who.int/whr>.
2. World Health Organization. The World Health Report 2001. Mental health: New Understanding. New hope. Geneva: World Health Organization; 2001. Also available at: <http://www.who.int/whr>
3. Mathers C, Vos T, Stevenson C. The burden of disease and injury in Australia. Australian Institute of Health and Welfare, Canberra: AIHW 1999. Also available at: <http://www.aihw.gov.au>.
4. Greden JF. The Burden of Recurrent Depression: Causes, Consequences, and Future Prospects. J Clin Psychiatry 2001; 62 Suppl 22: 5-9.
5. Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources. Geneva: World Health Organisation; 2001 (GPE Discussion Paper No 36). Also available at: <http://www.who.int/evidence>
6. The WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, Severity, and Unmet Need for Treatment of Mental Disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. JAMA 2004; 291: 2581-90.
7. The ESEMed/MHEDEA 2000 investigators. The European study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMed/MHEDEA 2000) Project: Rationale and methods. Int J Methods Psychiatr Res 2002; 11: 55-67.

8. Tsuang MT, Tohen M, Zahner GEP(eds). Textbook in Psychiatric Epidemiology. New York: Wiley, 1995.
9. Lépine JP. Epidemiology, Burden, and Disability in Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 4–10.
10. Horwath E, Cohen RS, Weissman MM. Epidemiology of Depressive and Anxiety Disorders. In: Tsuang MT, Tohen M (eds). Textbook in psychiatric epidemiology. 2nd edition. New York: Wiley-Liss, 2002: 389–426.
11. Mathers CD, Stein C, Ma Fat D, Rao C, Inoue M, Tomijima N, et al. Global Burden of Disease 2000: Version 2 methods and results. WHO, 2002.
12. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Brit J Psychiat* 2004; 184: 386–92.
13. Murray CJL, Lopez AD. Assessing Health Needs: the Global Burden of Disease Study. In: Detels R et al, eds: Oxford Textbook of Public Health, 4th ed, Vol 1. New York: Oxford University Press, 2002: 243–52.
14. Kruijshaar ME, Hoeymans N, Spijker J, Stouthard MEA, Essink-Bot ML. Has the burden of depression been overestimated? *Bull World Health Organ* 2005; 83, 6: 443-8.
15. Janković S. Depression. In: Z. Atanasković-Marković, V. Bjegović, S. Janković et al. Serbian burden of disease and Injury in Serbia. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia, 2003: 109–13. Also available at: <http://www.sbds.sr.gov.yu>
16. Murray, CJL, Lopez AD, eds. The Global Burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1996 (Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. I).
17. Oldehinkel AJ, Wittchen HU, Schuster P. Prevalence, 20-month incidence and outcome of unipolar depressive disorders in a community sample of adolescents. *Psychol Med* 1999; 29, 3: 655-68.
18. Somervell PD, Leaf PJ, Weissman MM, Blazer DG, Bruce ML. The prevalence of major depression in black and white adults in five United States communities. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 725-35.
19. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The National Comorbidity Study. *Am J Psychiat* 1994; 151: 979-86.
20. Ayuso-Mateos JL and Vázquez-Barquero JL. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Brit J Psychiat* 2001; 179: 308–16.
21. Bijl R V, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psych Psych Epid* 1998; 33: 587-95.
22. Jevremović I. Duševni poremećaji. U: Radovanović Z, ured. Najčešće bolesti i povrede: epidemiologija, etiologija i prevencija. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2004: 333-67.

PATOGENEZA DEPRESIJE - SAVREMENI POGLEDI

*Nadja Marić, Miroslava Jašović-Gašić,
Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd*

Adresa autora:

*Ass. dr Nadja Marić, dr sc med., Institut za psihijatriju KCS, Pasterova 2, Beograd, Srbija i Crna Gora,
tel: 011 685 050, e-mail: nadjamarić@yahoo.com*

PATHOGENESIS OF DEPRESSION - CURRENT ATTITUDES

*Nadja Marić, Miroslava Jašović-Gašić,
Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade*

Authors address:

*Nadja Marić, MD, PhD, Assist. Prof., Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Pasterova 2, 11000
Belgrade, Serbia & Montenegro, e mail - nadjamarić@yahoo.com*

SAŽETAK:

Do početka trećeg milenijuma, najveći poznavaoi biologije afektivnih poremećaja slagali su se da je depresija funkcionalni poremećaj neurotransmisije i to prvenstveno serotonergičke i-ili noradrenergičke. U međuvremenu, odloženo dejstvo antidepressiva objašnjavano je činjenicom da antidepressivni efekat nije samo rezultat trenutno pojačane transmisije, već je za poboljšanje potrebno da prodje vreme od nekoliko nedelja da bi se sintetisali i odgovarajući receptori. Prema najnovijim saznanjima, koja se nadopunjuju na postojeća, scenario izgleda otprilike ovako: u etiopatogenezi depresije prvi su element ili hronična izloženost stresoru ili izvesni genetski faktori kojima je uslovljen ne samo poremećaj sa specifičnom kliničkom fenomenologijom, već i supresija neurogeneze u hipokampusu (nc.dentatus). Navedeno oštećenje neurogeneze kompromituje kognitivne procese za koje je potrebno intaktno funkcionisanje osovine: neokorteks -entorinalni korteks-nc.dentatus-hipokampus, kao i procese emotivne regulacije u kontekstu hipokampalnih veza sa amigdalama. U kliničkom smislu, to se manifestuje kroz nemoć bolesnika da izadje iz stresne situacije i pronadje alternativna rešenja, zarobljenog u krugu odredjenih misli i strahovanja. U terapijskom smislu, to znači da je preduslov lečenja stimulacija serotonergičke transmisije i to prolongiranog trajanja, tj. u širem kontekstu, stimulacija neurogeneze. Da li je dinamika neurogeneze u hipokampusu dovoljna da se objasni etiologija depresije, ostaje otvoreno pitanje.

Ključne reči: depresija, etiopatogeneza, neurogeneza, serotonin, antidepressivi

ABSTRACT:

Up to the beginning of the third millennium, the experts in a field of affective disorders agreed that depression was due to functional impairment in neurotransmission, preferentially serotonergic and/or noradrenergic one. Antidepressant action has been explained not only through their immediate effects on neurotransmitter synaptic concentration increase, but also through the changes in receptor synthesis that occurred within several weeks after the treatment begin. However, according to a present knowledge, which is in line with the previous data, scenario is like following: primarily, there is either chronic stress exposure or some genetic factors that influence not only typical clinical features but also the suppression of neurogenesis in hippocampus (nc.dentatus). Such an impairment of neurogenesis is influencing cognitive processes (based on the optimal function of the axis: neocortex -enthorinal cortex-nc.dentatus-hipocampus), and also the processes of emotional regulation (based on the connections between hippocampus and amygdala). Clinically, it is manifested through the patient inability to cope with the stressful situation

and to find out the alternative solutions, being ruminating and fearful. Therapeutically, it means that the therapeutic effects depend on the prolonged stimulation of serotonergic transmission or, even more, on the neurogenesis stimulation. If the hippocampal neurogenesis is enough to explain depression etiology remains the question to be answered.

Key words: depression, etiopathogenesis, neurogenesis, serotonin, antidepressants

Kada bi u najkraćem trebalo opisati kako nastaje depresija (odmah treba reći da sam termin “depresija” zahteva izvesnu diskusiju radi preciznog definisanja...) najbolju ilustraciju daje Seligman-ov eksperiment naučene bespomoćnosti izveden oko 1970.g. (1).

Ukratko, u ovom eksperimentu životinje su iz jednog kaveza prelazile u drugi da bi uzimale hranu, ali je tokom vremena prelaz iz jednog u drugi kavez postao traumatičan jer je bio povezan sa strujnim udarom. Posle više pokušaja povezanih sa izuzetnom neprijatnošću, veći deo ukupnog broja životinja prestajao je da hoda i da pokušava da podje po hranu gladujući u kavezu, ne retko do fatalnog ishoda.

Kao zaključak eksperimenta, depresija je shvaćena kao reakcija na grubu frustraciju određenih potreba tj. stres. Sledbenici teorije učenja izveli su zaključak da bi razuslovljavanje moglo da bude metod lečenja depresije, kognitivni terapeuti razvili su niz metoda da bi pomogli da se određene misli koje se automatski u sličnoj situaciji pojavljuju prepoznaju, koriguju i zamene adekvatnijim, analitički orijentisani stručnjaci razradjivali su poreklo prvobitne frustracije i sl.

Biološki orijentisani stručnjaci, međutim, usmerili su pažnju na postojeće lekove i slučajno, kako to obično u nauci biva, primetili da, lečeći tuberkulozu imipraminom, dolazi do poboljšanja raspoloženja. Opservacija stara oko pola veka podstakla je da se MAO inhibicija poveže sa raspoloženjem, pa su izvedeni eksperimenti pražnjenja depoa amina rezerpinom i zaista je kao efekat kod oglednih životinja registrovana depresija.

Od tada, svih pedeset godina radilo se na razumevanju bioloških osnova depresije, u čemu je uglavnom bilo onoliko uspeha koliko su napredovale neuronauke uopšte.

Do početka trećeg milenijuma, najveći poznavaoi biologije afektivnih poremećaja slagali su se da je depresija funkcionalni poremećaj neurotransmisije i to prvenstveno serotonergičke i-ili noradrenergičke (2).

Sugerisano je, nadalje, da je depresija posledica oštećenja monaminske neurotransmisije kako usled umanjene koncentracije neurotransmitera, tako i usled umanjene senzitivnosti receptora.

Pojavi depresije, smatralo se, neposredno prethodi razgradnja serotonina. Suicidalnost, utvrđeno je, praćena je niskom koncentracijom metabolita serotonina u likvoru, kao i redukcijom preuzimanja serotonina na trombocitima. S druge strane, promene na nivou β -receptora, kao komponente noradrenergičke transmisije, povezane su sa depresijom, obzirom da efekti na njihovoj presinaptičkoj lokalizaciji određuju stepen oslobađanja serotonina u sinapsi.

Međutim, biohemijske promene u depresiji nisu bile objašnjive jednom paradigmom i smatralo se da, zapravo, ne samo navedeni, već i drugi neurotransmiterski sistemi u stanju izvesne disregulacije doprinose nastanku i održavanju bolesti.

Na primer, u psihotičnoj depresiji fenomenologija može da imponuje i kao posledica dopaminergičke disfunkcije; takodje, rezerpinski efekti ili efekti Parkinsonove bolesti vezani su kako sa sniženjem koncentracije dopamina, tako i sa pojavom depresije. S druge strane, porast dopaminergije izazvan antidepresivom bupropionom bio je povezan sa povlačenjem simptoma bolesti. U vezi sa tim, danas se smatra da poremećaj dopaminergije u depresiji postoji ili usled hipoaktivnosti D1 receptora ili usled poremećaja na nivou mezolimbicke dopaminergičke projekcije.

Osim monoamina, abnormalnosti u vezi kortizola, hormona tireoidee, hormona rasta ili prolaktina, dovedene su u vezu sa nekom od karika u lancu nastanka depresije.

Sveukupno, monoaminska teorija, iako veoma prihvaćena posebno u psihofarmakologiji, trpela je izvesne kritike, i to iz dva ugla (2):

Prvo, prema postavkama monoaminske teorije postoje niska noradrenergija i serotoninergija, što bi moralo da bude praćeno nižim koncentracijama njihovih metabolita. U likvoru depresivnih, međutim, to nije bio uvek slučaj i jedino je za suicidalne osobe po pravilu potvrđivano da imaju niske metabolite serotonina (npr. 5HIAA - 5-hidroksi-indol-sir. kiselina) i fenomen redukcije koncentracije aktivnih metabolita zapravo povezivan je najpre sa poremećajima kontrole impulsa, a tek eventualno sa depresijom.

Drugo, antidepresivi bi direktnim efektima na sinapsi trebalo da vrlo brzo dovedu do poboljšanja raspoloženja, ali to u kliničkoj praksi nije slučaj. Odloženi efekat, koji uglavnom nastupa nakon 4 do 6 nedelja, usmerio je naučnu pažnju najpre sa monoamina samih na dinamiku njihovih receptora, a poslednih nekoliko godina i na dinamiku neurogeneze u pojedinim zonama od značaja za regulaciju afektiviteta.

Kada je u pitanju dinamika receptora, smatralo se da ona određuje prolongirani efekat antidepresiva, jer se zapravo radi o vremenu potrebnom da se sintetišu odgovarajući receptori koje je otprilike nekoliko nedelja.

Kroz opisanu hipotezu nagoveštavao se značaj izvesne neurogeneze u CNS. Daleko šire, međutim, neurogeneza u CNS povezana je sa antidepresivnim efektima u najnovijim hipotezama objavljenim na početku milenijuma pod uticajem senzacionalnih saznanja neuronauka (3).

U normalnim uslovima, u hipokampusu postoje ćelije koje se ne samo bogatije ili siromašnije granaju u zavisnosti od okolnosti, već i koje su u stanju da se diferenciraju u neurone (progenitorske ćelije) i uključe u odgovarajuće kortiko-supkortalne krugove u kojima se odvija duševni život čoveka, i to u čitavom adultnom periodu (3).

Teorija neurogeneze i depresije objašnjava da početak bolesti prouzrokuju toksična dejstva glukokortikoida oslobođenih u stresu koji preko glutamata zaustavljaju rast ćelija u hipokampusu (prvenstveno u nc.dentatus). U nedavnim studijama dokazano je da se, na primer, ako se eksperimentalne životinje odvajaju od majki po tri sata dnevno, umanjuje stvaranje neurona u odrasloj dobi posredstvom kortikosteroid-zavisnog mehanizma (4), što dalje upućuje na činjenicu da stres u detinjstvu može trajno alterirati funkcije hipokampusa kao što su: učenje i pamćenje, i bitno pojačati vulnerabilnost za depresiju (5).

Prema Konsenzusu Svetske psihijatrijske asocijacije (WPA) objavljenom 2004 (Mossaoui, 2004 - *Bulletin on Depression*, 6), gde je istaknuto je da depresija nije apstraktna "duševna patnja" već da se radi o bolesti u čiju su etiopatogenezu uključene konkretne moždane promene, navedene su najvažnije činjenice o etiologiji bolesti koje su utvrđene tokom poslednjih pet godina: (a) postoji redukcija hipokampusa koji ima ključnu ulogu u procesiranju emocija i kognitivnih funkcija; (b) data promena postoji na početku same bolesti i napreduje sa trajanjem bolesti; (c) atrofija hipokampusa u vezi je sa apoptozom izazvanom hipersekrecijom glukokortikoida i padom koncentracije BDNF (moždanih neurotrofnih faktora); uz to, (d) utvrđeno je da se piramidalni CA3 neuroni siromašniji granaju kao i da broj funkcionalnih sinapsi opada sa trajanjem bolesti (7).

Od neurotransmitera koji su stimulatori navedenog procesa, posebno je skrenuta pažnja na serotonin. Naime, od ranije poznati su mitogeni efekti serotonina na periferiji, a zatim i u sklopu neurorazvoja. Međutim, danas je pokazano da postoji znatan uticaj serotonina na neuronalni i sinaptički plasticitet kod adultne populacije, i to najpre posredstvom agonizacije 5 HT-1a receptora (8). Prema Jacobs i sar. (9), kada se poveća moždana koncentracija serotonina dejstvom fenfluramina, u granularnom sloju ćelija u nc. dentatus za 2-3 puta intenzivira se ćelijska geneza.

Gore navedeno, dodatno je potkrepljeno eksperimentima sa antidepresivima. U tom smislu ilustrativni su ogleđi Malberg i sar (10) i Sairanen i sar (11), koji su nakon administracije antidepresiva pacovima utvrdili neurogenezu u hipokampusu nakon 14-28 dana aktiviranjem proliferacije ćelija. Takodje, i Lucassen i sar (12) objavili su slične nalaze nakon davanja tianeptina životinjama koje su trpele duži stres: samo u grupi lečenoj tianeptinom, ne i u grupi lečenoj placebom, pokazan je porast volumena hipokampusa i koncentracija N-acetil-aspartata, kreatina, holina, koji su indikovali ćelijsku vitalnost. Korak više postignut je u daljim eksperimentima sa fluoksetinom, kada je antidepresivom izazvano poboljšanje zaustavljeno nakon što su ciljanim zracenjem inaktivirane pojedine regije hipokampusa (13).

Dakle, prema novim saznanjima, u etiopatogenezi depresije prvi su element ili hronična izloženost stresoru ili izvesni genetski faktori kojima je uslovljen ne samo poremećaj sa specifičnom kliničkom fenomenologijom, već i supresija neurogeneze u hipokampusu (nc.dentatus). Oštećenje neurogeneze koje je opisano kompromituje kognitivne procese za koje je potrebno intaktno funkcionisanje osovine: neokorteks -entorinalni korteks-nc.dentatus-hipokampus, kao i procese emotivne regulacije u kontekstu hipokampalnih veza sa amigdalama. U kliničkom smislu, to se manifestuje kroz nemoć bolesnika da izađe iz stresne situacije i pronadje alternativna rešenja, zarobljenog u krugu odredjenih misli i strahovanja. U terapijskom smislu, to znači da je preduslov lečenja stimulacija serotonergičke transmisije, prolongiranog trajanja (9).

Sveukupno, prema savremenim shvatanjima etiologije depresije ističe se da je preduslov izlečenja depresija ponovna stimulacija neurogeneze. Oporavak neurogeneze nastaje ili spontano, nakon izvesnih endogenih procesa reparacije, ili kao reakcija na lečenje antidepresivima ili elektrošokom koji blagotvorno deluju na diferencijaciju ćelija u struktura-

ma hipokampusa jer stimulišu serotonergičku transmisiju, ali i ostalu neurotransmisiju. Ovo stanovište objavljeno u "članku milenijuma" časopisa "Molekularna psihijatrija" 2000 g, izazvalo je veliku pažnju svetske javnosti i do danas praćeno je nizom uglavnom povoljnih kritika.

Za čitaoce ovog teksta, na kraju, ostaje da prate da li će aktuelne teorije biti dovoljne da se razume bolest, ili su samo deo u popunjavanju mozaika koji veoma zavisi od razvoja neuronauka uopšte, pa su neurogeneza i neuroplasticitet samo segment etiopatogenetske enigme depresije. Nema sumnje: intrigantno pitanje, izazov za razmišljanje, razlog za istraživanje!

LITERATURA

1. Seligman, M.E.P. *Helplessness. On depression, development, and death*. Freeman, San Francisco 1975.
2. Stahl S: *Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press 1996
3. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA et al. Neurogenesis in adult human hippocampus. *Nature Med* 1998; 4: 1313-1317.
4. Rosenbrock H, Koros E, Bloching A, Podhorna J, Borsini F. Effect of chronic intermittent restraint stress on hippocampal expression of marker proteins for synaptic plasticity and progenitor cell proliferation in rats. *Brain Res* 2005; 1040:55-63.
5. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 417-26.
6. Moussaoui D. Neuroplasticity, a new hypothesis in depression pathophysiology. *WPA Bulletin on Depression* 2004; 8: 2-3.
7. Olie JP. Neuroplasticity impairment in depression: consequences in clinical practice. *WPA Bulletin on Depression* 2004; 8:9-12.
8. Azmitia EC, Whitaker-Azmitia PM. Development and adult plasticity of serotonergic neurons and their target cells. In: Baumgarten HG, Gothert M (eds). *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer: Berlin, 1997; 129: 1-39.
9. Jacobs BL, Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular Psychiatry* 2000; 5: 262-9.
10. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman S. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 2000; 20:9104-
11. Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castren M, Castren E. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2005; 25:1089-94.
12. Lucassen PJ, Fuchs E, Czeh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry* 2004; 55:789-96.
13. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301:805-9.

BIOHEMIJSKE OSNOVE DEPRESIJE

*Ivana Timotijević, Lidija Stefanović,
Institut za mentalno zdravlje*

Adresa autora:

Prof dr Ivana Timotijević, Dr Lidija Stefanović, Institut za mentalno zdravlje, Centar za psihofarmakoterapiju, Palmotićeva 37, 11 000 Beograd, e-mail: TimotijevicI@Eunet.yu

BIOCHEMICAL BASES OF DEPRESSION

*Ivana Timotijević, Lidija Stefanović,
Institute of Mental Health, Belgrade*

Authors address:

Professor Ivana Timotijević, MD, PhD, Institute of Mental Health, Centre for Psychopharmacotherapy, Palmotićeva 37, 11000 Belgrade, Serbia & Montenegro, e-mail: TimotijevicI@Eunet.yu

SAŽETAK

Pedesetih godina dvadesetog veka započela je nova etapa u biološkim istraživanjima afektivnih poremećaja. Istraživanja su pokazala nedvosmisleni ulogu bioloških faktora u patogenezi afektivnih poremećaja. Neurotransmiteri imaju veoma složenu ulogu u centralnom nervnom sistemu, značajno utiču na pojedine oblike ponašanja i čine osnovu biohemijskih teorija etiopatogeneze afektivnih poremećaja. Neurotransmiteri učestvuju u ispoljavanju modaliteta afektivnog ponašanja u složenom odnosu sa modulatornim i neuroendokrinim korelatima depresije. Diferencijacija unipolarnog i bipolarnog poremećaja usmerava istraživanja ka traženju specifičnosti biohemijskih i endokrinih korelata za svaki entitet.

Mehanizam afektivnog poremećaja mogao bi da se aktivira na hiposerotonergičkoj osnovi uz disregulaciju dopaminergičkog i variranje noradrenergičkog sistema (porast u maničnoj i opadanje u depresivnoj fazi bipolarnog afektivnog poremećaja). Noradrenalin inhibira dopaminergičku neurotransmisiju, pa bi prelazak u maničnu fazu uz hiperdopaminergiju, mogao da bude uslovljen izostankom te inhibicije u depresivnoj fazi. Holinergička i GABA-ergička neurotransmisija obezbeđuju kontrolu, posebno nad dopaminskim sistemom čija hiperaktivnost vodi ponovnoj dezorganizaciji, a serotonergička aktivnost omogućavala podešavanje sistema kako bi se sprečila preterana inhibicija ili aktivacija dopaminergičkih i noradrenergičkih mehanizama.

Ključne reči: Depresija, neurotransmiteri, biohemija, hipoteze

ABSTRACT

In 1950,s, a new stage of biological studies of affective disorders has started. The studies have shown the unquestionable role of biological factors in the pathogenesis of affective disorders. Neurotransmitters play a highly complex part in the central nervous system, influence significantly certain types of behavior and form the basis of biochemical theories of etiopathogenesis of affective disorders. Neurotransmitters are involved in expressing modalities of affective behavior in the complex relation with modulatory and neuroendocrine correlates of depression. Differentiation of unipolar and bipolar disorder directs the studies towards searching for specificity of biochemical and endocrine correlates for each entity.

The mechanism of affective disorder could be activated on the hyposerotonergic basis with disregulation of dopaminergic and varying of noradrenergic system (increase in manic and decrease in depressive phase of bipolar

affective disorder). Noradrenalin inhibits dopaminergic neurotransmission, and thus the shift to the manic phase with hyperdopaminergy might be conditioned by the lack of this inhibition in the depressive phase. Holinergic and GABA-ergic neurotransmission provide control, especially over the dopamine system, the hyperactivity of which leads to repeated disorganization, and serotonergic activity would ensure setting of the system in order to prevent excessive inhibition or activation of dopaminergic and noradrenergic mechanisms.

Key words: Depression, neurotransmitters, biochemistry, hypotheses

1. UVOD

Nova etapa u biološkim istraživanjima započela je pedesetih godina dvadesetog veka. Istraživanja su pokazala da transmitteri imaju složenu ulogu u centralnom nervnom sistemu utičući na pojedine oblike ponašanja i da čine osnovu biohemijskih teorija etiopatogeneze depresivnog poremećaja. Biohemijske teorije obuhvataju funkciju receptora, metabolizam monoamina i drugih neurotransmitera.

2. HIPOTEZE

2.1. Biohemijska hipoteza

Afektivni poremećaji su biohemijski heterogeni sa dominantnom ulogom kateholamina i indolamina. U tom smislu mogu se podeliti na Tip I gde dominira disfunkcija noradrenergičkog sistema i na Tip II sa primarnim poremećajem u koncentraciji serotonina.

U sistemu nagrade medijator je noradrenalin koji podstiče različite oblike ponašanja i aktivnosti praćene prijatnim nagradjućim iskustvima. Serotonin deluje u sistemu kazne, dovodeći do inhibirajućeg ponašanja praćenog neprijatnim osećanjima. Pored biogenih amina i enkefalini imaju ulogu u razvoju depresivnosti. To su endogene, morfinu slične substance koje sniženjem koncentracije mogu dovesti do pojave disfornog raspoloženja.

Funkcionalna ravnoteža u sinaptičkom prostoru podrazumeva uskladjenost nivoa sinteze u presinaptičkom nervnom završetku, koncentracije transmittera u sinaptičkoj pukotini i njihovog uticaja na broj i senzitivnost autoregulacionih presinaptičkih receptora. [1] Sa presinaptičkim receptorima, ravnoteža se održava tako što se njihov broj povećava »up« regulacija kad se broj i osetljivost postsinaptičkih receptora smanjuje »down« regulacija i obrnuto, čime se utiče na sintezu transmittera, ali i reaguje na promene koncentracije nastalih iz bilo kog razloga. [2]

Dopunjena monoaminergička teorija u suštini bi podrazumevala da početni deficit dovodi do supersenzitivnosti postsinaptičkih receptora čime se pokreće »down« regulacija presinaptičkih receptora i produbljuje insuficijencija transmittera u sinaptičkom prostoru. U kliničkom smislu posledična hipersenzitivnost postsinaptičkih receptora se manifestuje anksioznošću i vegetativnim simptomima, dok snižen nivo sinteze transmittera, pacijenta uvodi u stanje depresije. [3]

2.2. Psihohemijsko-psihofarmakološka integrativna hipoteza

Rafaelson i saradnici [4] predložili su integrativnu psihohemijsko-psihofarmakološku hipotezu afektivnih bolesti prema kojoj se osnovni poremećaji odvijaju na ćelijskoj membrani neurona dovodeći do kliničkih ispoljavanja bolesti.

Transport kroz ćelijsku membranu neurona obezbeđuju mehanizmi koji se označavaju kao pumpe za pojedine supstance. Pumpe mogu biti opšte-za veći broj sličnih supstanci ili specijalizovane sa visokim afinitetom za specifične supstance. Primena ovog modela na kliničke manifestacije afektivnih poremećaja predpostavlja da dekompenzacija nastaje zbog deficita opšte pumpe za normalne fiziološke supstance, a pojedine faze i klinički oblici bolesti uslovljeni su oštećenjem specijalizovanog prenosa.

2.3. Integrativni model afektivnog poremećaja

Integrativni model depresije podrazumeva negativni »feed-back« mehanizam u kome je diencefalon mesto ukrštanja procesa. On je sistemom reinforsementa (neurofiziološki sistem uslovljavanja) čiji su anatomske supstrat periventrikularni snopovi (holinergički sistem- »sistem kazne«) i srednji snopovi (fasciculus longitudinalis telencephali, noradrenergički »sistem nagrade«), povezan neposredno sa »Stres«-hipotalamopituitarnim sistemom, »Arouzal«-aktivacijom retikularne formacije i »Psihomotornim sistemom«-piramidno-ekstrapiramidnim sistemom.

Funkcionalno oštećenje u nekom sistemu može dovesti do funkcionalnih promena u jednom ili više ostalih sistema. Za njegovo pravilno funkcionisanje neophodno je da nivo biogenih amina bude uravnotežen kao i intraneuronalna akumulacija natrijuma. U ovom modelu se značajno mesto pridaje sledećim faktorima: genetskim, zbivanjima u toku razvoja i fiziološkim, psihološkim ili socijalnim stresogenim događajima. Navedeni faktori su u stalnom dinamičkom odnosu. Smatra se da je zajednički diencefalični finalni put razlog što se u heterogenim grupama sreću zajedničke kliničke karakteristike.

3. POREMEĆAJI NEUROTRANSMITERA

3.1. Noradrenalin

Hipersenzitivnost i povećan broj adrenergičkih receptora u kliničkoj slici afektivnih poremećaja manifestuje se simptomima ranog budjenja, poremećaja spavanja, gubitka težine, ruminacije depresivnih sadržaja, anksioznosti i agitacije što je često kod depresivnih bolesnika. Ovi simptomi su posledica hiperaktivnosti noradrenergičkog sistema zbog hypersenzitivnosti receptora. Ukoliko se dalje opadanje koncentracije neurotransmitera nastavi, na nivou receptora dolazi do smanjenja njihovog broja i osetljivosti i do depresivne dekompenzacije.

Najznačajniji izvor noradrenalina u mozgu je grupa ćelija u locus coeruleus-u. Locus coeruleus učestvuje u regulaciji mikrocirkulacije mozga, »alarmnom sistemu« mozga-neuroni bivaju aktivirani u stresnim i pretećim situacijama, deluje kao »globalni modulatorni centar CNS-a«- odnosi se na praćenje pretećih, važnih, novih, organizmu još nepoznatih stimulusa. Locus coeruleus bi mogao imati trijažnu ulogu u smislu menjanja globalne osetljivosti CNS-a prema specifičnim stimulusima, integrišući informacije koje potiču od pridolazećih senzornih stimulusa sa onim informacijama koje potiču od unutrašnjih fizioloških procesa. Noradrenergička neurotransmisija verovatno igra značajnu ulogu u podržavanju »apetitivnih« kvaliteta stimulusa što je osnova koncepta noradrenergičkog sistema »nagrade«. Saznanja o

noradrenergičkim aspektima filtracije senzornih informacija poslužila su kao osnova za neke teorije o nastanku anksioznosti. Kako primarno motivacioni kvaliteti leže u osnovi nastanka afektivnih odgovora (prijatno), ne može se zaobići uloga noradrenergijske u strukturisanju afektiviteta i emocionalne reaktivnosti. [5]

Metabolit noradrenalina je metil hidroksi fenil glikol (MHPG). Smatra se da 30-50% MHPG-a potiče iz CNS-a. Kod bipolarnog poremećaja tokom depresivne epizode su smanjene koncentracije urinarnog MHPG-a i noradrenalina u plazmi. Kod unipolarnih depresija varijabilne su koncentracije MHPG-a u urinu. Razlikujemo tri podtipa od kojih bi prvi obuhvatao niske urinarne koncentracije MHPG i niske vrednosti noradrenalina u plazmi, kao odraz niske biosinteze i oslobađanja noradrenalina iz noradrenergičkih završetaka. Ovaj podtip bi mogao da obuhvata one depresivne pacijente koji nikada nisu ispoljili maničnu epizodu. Drugi podtip se karakteriše prosečnim koncentracijama MHPG u urinu koje odražavaju normalnu centralnu noradrenergičku aktivnost, pa je verovatni patogenetski supstrat je u oblasti drugog neurotransmitera. Kod trećeg podtipa se nalaze visoke vrednosti urinarnog MHPG-a i urinarnog slobodnog kortizola koje ukazuju na promenu senzitivnosti noradrenergičkih receptora ili povećanje holinergičke aktivnosti. Koncentracije slobodnog MHPG u plazmi tokom depresivne epizode su kao kod zdravih, a registrovane su i povišene i snižene vrednosti MHPG-a u likvoru, bez razlike između unipolarnog i bipolarnog afektivnog poremećaja. Kod bipolarnih depresija koncentracija noradrenalina u plazmi je snižena, a kod unipolarnih postoje razlike u odnosu na pojedine podtipove. Koncentracije noradrenalina u likvoru kod bipolarnih pacijenata su niske tokom depresivne epizode, a rezultati kod unipolarnih depresija su nekonzistentni.

3.2. Serotonin

Serotonergična hipoteza o etiopatogenezi afektivnih poremećaja zasniva se na predpostavci da je u depresiji snižena serotonergička aktivnost. [6] Sa stanovišta organizacije mentalnih funkcija, posebno je značajna uloga serotonina u nastanku efekta »kazne«. Serotonergički procesi podržavaju toničku inhibiciju. Reakcije bekstva kao i pasivnog i aktivnog izbegavanja averzivnih draži su pod kontrolom serotoninskih mehanizama na dva načina: putem serotoninske inhibicije noradrenergičkih i dopaminergičkih neurona u moždanom stablu i putem kaudalnih projekcija iz nc. raphe u spinalne motorne korenove. [7] Predpostavlja se da serotonergički sistem igra važnu ulogu u kontroli ponašanja. Inhibitorna kontrola se odvija preko mezolimbickih i strijarnih projekcija, kao i frustracije ukoliko izostane očekivana nagrada, a na kortikalnom nivou se odvija razgradnja inicirajućih mehanizama asociranih sa apetitivnim stimulusima što ukazuje na ulogu serotonina u nastanku anksioznosti, depresije, agresivnosti i autoagresivnosti. [8] Insuficijencija centralne serotonergičke aktivnosti, dovodi do razvoja depresivnog raspoloženja, anksioznosti, insomnije, impulsivnog i autoagresivnog ponašanja, a povišenje aktivnosti do inapeticije i sniženja seksualnog nagona. Javljaju se i neuroendokrini poremećaji, poremećaji cirkardijalnog ritma i poremećaj regulacije telesne temperature. [9] Kod bipolarnih afektivnih poremećaja preuzimanje serotonina u trombocite je sniženo

u depresivnoj fazi bolesti, a kod unipolarnih depresija nema značajnih razlika u odnosu na zdravu populaciju.

3.3. Dopamin

Dopamin nema direktnu ulogu u modulaciji afektivnih ispoljavanja, ali u dinamičkom odnosu sa biogenim aminima utiče na kliničku sliku afektivnih poremećaja. Dopamin igra ulogu u »switch« procesima inverzije raspoloženja kojim depresija prelazi u maniju. U depresivnim fazama receptori postaju vrlo osetljivi i prekomerno reaguju na smanjenje koncentracije neurotransmitera što dovodi do ekscitacije i maničnih simptoma. Smatra se da mezolimbicke i mekokortikalne projekcije igraju značajnu ulogu u modulaciji afektivnog ponašanja, kogniciji i motivaciji. Dopamin učestvuje u najsloženijim integrativnim funkcijama centralnog nervnog sistema, procesima regulacije složenih oblika ponašanja koji obuhvataju usmerene aktivnosti povezane sa motivacionim procesima i učenjem, procesima neuroendokrine regulacije i regulativnim mehanizmima strukturisanja misaonog procesa. Procesi potkrepljivanja i efekti »nagrade« koje značajno zavise od dopaminergičkih neurona moždanog stabla. Dopaminergička neurotransmisija u okviru organizacije ponašanja podržava komponentu aktivnog približavanja »go komponenta« koje je uvek povezano sa motivacionom komponentom. Ona je povezana sa motivacionim procesima organizovanim na nivou limbickih i hipotalamičkih struktura. Procesi potkrepljivanja, pa i učenja, odnosno usvajanja složenijih obrazaca ponašanja su povezani. Dok bi dopaminergička neurotransmisija podržavala intencionu komponentu namera u ponašanju, procesi potkrepljivanja uslovljeni apetitivnim kvalitetom informacije bili bi podržani noradrenergičkim mehanizmima. Frontalne i limbicke dopaminergičke projekcije učestvuju u podržavanju procesa kratkog pamćenja. Endokrini sistem je jedan od važnih regulatornih aparata, a njegova aktivnost je direktno uslovljena informacijama iz hipotalamusa. Na nivou hipotalamusa, odnosno u procesima neuroendokrine regulacije, dopamin igra važnu ulogu, inhibirajući lučenje prolaktina. Moguća je uloga dopaminergije u organizaciji ideacije. Dopaminergički »go« kvalitet mogao bi da leži u osnovi formalne organizacije ideacionih procesa, odnosno usmeravajuće, determinišuće tendencije i adekvatne, dekontaminirane asocijativnosti. Semantički materijal bi bio uvođen u analitičko-sintetičke intelektualne operacije.

Homovanilična kiselina u likvoru (HVA) je metabolit dopamina. Kod nelečenih unipolarnih i bipolarnih depresivnih pacijenata vrednosti homovanilične kiseline u likvoru su snižene, dok su kod pacijenata sa psihotičnom depresijom povišene. Kod bipolarnog poremećaja postoji registrovana niža aktivnost enzima dopamin-beta-hidroksilaze, naročito kod pacijenata sa porodičnom istorijom afektivnog poremećaja u odnosu na unipolarnu depresiju i zdrave dobrovoljce.

3.4. Acetilholin

Acetilholin učestvuje u afektivnim poremećajima održavajući holinergičko-noradrenergičku ravnotežu. Predpostavljena su dva sistema: kateholaminski koji predstavlja doživljaj nagrade i holinergičko-serotoninski koji predstavlja doživljaj kazne. Prema holinergičkoj teoriji

uzrok depresije predstavlja funkcionalno pomeranje noradrenergičko-holinergičke ravnoteže prema povećanoj holinergičkoj aktivnosti. U maniji se smanjuje holinergička aktivnost. [10] Centralni muskarinski efekti igraju ulogu u učenju, pamćenju, pažnji, raspoloženju, spavanju, nocicepciji, termoregulaciji, neuroendokrinim i motornim funkcijama.

Uloga holinergičke neurotransmisije u procesima obrade informacija, funkciji aktivne pažnje je često ispitivana, a naročito u ubrzanju fiksacije i olakšanju reprodukcije. Moguće je da preko septohipokampalnog sistema igraju značajnu ulogu u sekvencijalnoj obradi i kodiranju informacija omogućavajući »uvremenjavanje«. U okviru organizacije ponašanja učestvuju u odgovoru na averzivne stimulse. Hiperaktivnost holinergičkog sistema ometa odgovor na averzivne stimulse (»efekat kazne«). Holinergička neurotransmisija učestvuje u nocicepciji, averzivnom ponašanju, agresivnom ponašanju, nekim oblicima konzumatornog ponašanja, eksplorativnoj aktivnosti i socijalnim interakcijama. [11] Supstance koje pojačavaju centralnu holinergičku aktivnost mogu precipitirati pojavu depresije u bipolarnih pacijenata u fazi remisije i redukovati simptome manije. Primena agonista muskarinskih receptora dovodi do skraćenja REM latencije koja je inače kod unipolarne depresije produžena, a antagonisti tu latencu produžavaju. Teorija adrenergičko-holinergičkog disbalansa u afektivnim poremećajima podržana je i podacima o aktivnosti acetilholinesteraze. U poremećenom balansu tokom depresije preovladava holinerģija.

3.5. Gama amino buterna kiselina (GABA)

GABA predstavlja najrasprostranjeniji inhibitorski neurotransmiter u CNS-u. Nalazi se u svim delovima CNS-a. GABA je glavni inhibitorski neurotransmiter, koji inhibira pražnjenje centralnih neurona. Ova inhibicija se odvija na postsinaptičkom nivou i tipična je za strukture moždanog stabla i korteks. GABA-erģička inhibicija, potencirana aktivacijom benzodiazepinskih receptora (GABAA receptor) reguliše noradrenerģičke (locus coeruleus), serotonerģičke (nc. raphe), dopaminerģičke (nigrostrijarni kompleks) procese već na nivou inicijacije u datom sistemu neurotransmisije. Istovremeno se ti sistemi modulišu in situ, na nivou presinapse (GABAB receptori) kao i inhibitorskim delovanjem GABA-erģičkih neurona. [12] U procesima prenošenja i obrade informacije GABA-erģička inhibicija obezbeđuje u svakom momentu fino podešavanje sistema, tako da on na najbolji način prihvati i diferencira svaki stimulus. [13]

Gama amino buterna kiselina (GABA) utiče direktno inhibitorski na centralne dopaminerģičke sisteme, kao i na neke noradrenerģičke. Antidepresivni efekti GABA mimetika mogu biti blokirani antagonistima GABA receptora. Predpostavlja se da promene u osetljivosti receptora (hipersenzibilizacija β adrenerģičkih receptora) imaju uđela u razvoju depresije.

4. METABOLIČKI POREMEĆAJI

4.1. Elektroliti

Elektroliti igraju važnu ulogu u formiranju unutrašnje sredine organizma preko koje nervni sistem odgovara na spoljnje draži. Joni učestvuju u promenama na sinapsama, utiču na neuronalno sprovođenje impulsa i metabolizam neurotransmitera.

4.1.1. Natrijum

U zavisnosti od faze bipolarnе bolesti nađene su promene koncentracije natrijuma u urinu. Koncentracije intracelularnog natrijuma su veće u maniji i depresiji, a normalizuju se u fazi remisije. U eritrocitima obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja nađene su veće koncentracije natrijuma nego kod unipolarnih i neendogenomorfnih depresija. Promene intracelularnog natrijuma zavisne su od faze bolesti. Ispitivanja aktivnosti Na-K-ATPaze u membranama eritrocita, pokazala su sniženu aktivnost u depresiji, sa tendencijom normalizacije u fazi remisije i povećanja u maniji. [14]

4.1.2. Kalijum

Nisu pronađene specifične promene koncentracije kalijuma u afektivnim poremećajima.

4.1.3. Magnezijum

Kod bipolarnih pacijenata su pronađene veće koncentracije magnezijuma u plazmi, ali se koncentracije jonizovanog magnezijuma ne razlikuju od zdravih kontrola.

4.1.4. Kalcijum

Hiperkalcemija je praćena simptomima depresije, a hipokalcemija iritabilnošću i afektivnom labilnošću. U depresiji postoji porast koncentracije kalcijuma, a u maniji sniženje ili nepromenjena vrednost. Tokom prelaska iz jedne u drugu fazu bolesti nađena su prolazna povišenja kalcijuma.

4.1.5. Glukoza

Kod afektivnih poremećaja utvrđeno je sniženje tolerancije na insulin, odnosno manje sniženje glikemije od očekivanog u testu tolerancije glukoze. Porast tolerancije u depresiji i sniženje u maniji smatraju se markerima stanja »state« markerima za afektivnu bolest.

5. NEUROPEPTIDI U AFEKTIVNIM POREMEĆAJIMA

5.1. Endogeni peptidi

Enkefalini i beta endorfini, endogeni polipeptidi deluju na centralne opijatske receptore i na taj način deluju na raspoloženje, respiraciju i poremećaje spavanja. Jedinstvena hipoteza sugerise da povećano vezivanje za receptorska mesta izaziva euforiju, a opadanje disforiju a zavisi od koncentracije natrijuma.

5.2. Opioidni peptidi

Početna hipoteza o redukciji opioidne modulacije u depresiji samo je delimično potvrđena.

5.3. Ostali peptidi

U toku depresije nađene su snižene aktivnosti peptida induktora delta spavanja, a njegovo učešće se razmatra i u razvoju endokrinih korelata depresivnog poremećaja.

6. HORMONSKI POREMEĆAJI

U oblasti psihoneuroendokrinologije ispituju se poremećaji u funkciji neurotransmiterskih sistema u CNS-u i njihov uticaj na raspoloženje i endokrinološke promene.

6.1. Hipotalamo-hipofizo-adrenalna osovina

Promene funkcionisanja hipotalamo-hipofizo-adrenalne osovine povezane su sa promenama u metabolizmu hormona, elektrolita i monoamina i mogu biti i posledica afektivnih poremećaja.

Kod bolesnika sa teškim depresivnim poremećajem čest je nalaz hiperkortizolemije, sa gubitkom dnevnih varijacija. Hiperkortizolemija se javlja kao posledica centralne disregulacije. Informacije iz spoljne i unutrašnje sredine, kao i sintetičkih poruka nastalih integrativnom akcijom viših centralnih struktura, uvode se u sistem endokrine regulacije. U likvoru obolelih od depresivnog poremećaja nađene su povišene vrednosti kortikotropnog rilizing hormona. Značajni su podaci o očuvanoj povratnoj sprezi nadbubreg-hipofiza. Odgovor kortizola na primenu ACTH u depresivnih pacijenata je izraženiji nego u kontrolnoj grupi. Acetilholin pojačava lučenje ACTH i kortizola, a holinerģici aktiviraju lučenje CRH, što ide u prilog teoriji holinerģičkog disbalansa. Hiperkortizolemija je česta, ali ne postoji uvek kod endogeno depresivnih. Pojačano lučenje kortizola povezuje se sa hipertrofijom kore nadbubrega i sa nizom adaptivnih promena na receptorima HPA osovine koji nastaju u fazi hipersekrecije, posebno na hipotalamičkom nivou. Deksametazonski test (DST) koji je nekad smatran specifičnim, danas je predmet rasprava, jer se pokazalo da se pozitivni rezultati dobijaju u nizu drugih poremećaja u vezi sa depresijom, kao i u nekim oblicima shizofrenije. Promene hipotalamo-adrenalnog sistema vezane su za aktivnu fazu afektivnog poremećaja i predstavljaju pokazatelje stanja. [15, 16]

6.2. Hipotalamo-hipofizo-tireoidna osovina

Kod većine depresivnih bolesnika postoji očuvana funkcija štitne žlezde-eutireoidizam. Poznato je i da hipotireoidizam predstavlja predisponirajući faktor za nastanak depresivnog stanja.

Sniženje odgovora na Tireostimulirajući (TSH) i Tireotropni rilizing (TRH) test je primećeno kod 30% pacijenata obolelih od depresivnog poremećaja. Utvrđeno je da se pozitivne vrednosti ovog testa ne moraju poklapati sa pozitivnim DST, što govori o različitim subpopulacijama depresivnog poremećaja. Lučenje TSH pokazuje cirkardijalnu pravilnost, sa maksimumom tokom noći. U unipolarnoj i bipolarnoj depresiji je pokazano smanjenje normalnog noćnog lučenja, kao i odgovora na potpunu deprivaciju spavanja. [17]

6.3. Hormon rasta

Značaj praćenja lučenja hormona rasta, somatokrinina i somatostatina ogleda se u dinamičnoj povezanosti sa hormonalnim promenama na nivou hipotalamo-hipofizo-adrenalne i hipotalamo-hipofizo-tireoidne ose.

Brojni faktori poput stresova, hipoglikemije, termičkog stresa indukuju lučenje hormona rasta. Stimulacija klonidinom redovno daje zaravnjen odgovor u unipolarnoj depresiji, a u bipolarnoj se dobija normalan ili čak pojačan odgovor. Tokom depresivne faze bolesti dolazi do sniženja koncentracije somatostatina u likvoru. [18]

6.4. Hipotalamo-hipofizno-gonadna osovina

Sniženje libida je jedan od tipičnih znakova depresije, a često je i premenstrualna faza ciklusa u nekim slučajevima praćena disforijom.

U unipolarnoj i bipolarnoj depresiji dolazi do sniženja bazalnog nivoa prolaktina.

6.5. Melatonin

Lučenje melatonina je stimulirano preko β adrenergičkih receptora na pinealocitima i zavisno je od ciklusa dan-noć. Svetlosni impulsi inhibiraju lučenje. Tokom depresije dolazi do sniženja lučenja melatonina. Povećana osetljivost na svetlosne draži obolelih je možda »trait marker«.

6.6. Vazopresin, oksitocin

Kod afektivnih poremećaja predpostavljene su promene koncentracije vazopresina zbog učešća u organizaciji procesa pamćenja, cirkardijalnih ritmova i održavanju balansa vode i elektrolita. Kod obolelih od depresije nađene su niže vrednosti vazopresina. Oksitocin podržava apetitivne kvalitete stimulusa i ponašanje približavanja. Koncentracije oksitocina veće su u fazi manije u odnosu na depresiju.

Studije neurotransmisije pokazuju da su brojni sistemi uključeni u patogenetski proces. Pokazane su dvosmerne veze serotonergičkog i noradrenergičkog sistema, kao i serotonergička kontrola dopaminergičkog sistema. Tako bi mehanizam afektivnog poremećaja mogao da se aktivira na hiposerotonergičkoj osnovi uz disregulaciju dopaminergičkog sistema opadanje noradrenalina u depresiji. Noradrenalin takođe inhibira dopaminergičku neurotransmisiju. Holinergička i GABA-ergička neurotransmisija bi obezbeđivale kontrolu, posebno nad dopaminskim sistemom, a serotonergička aktivnost bi omogućavala fino podešavanje sistema.

LITERATURA

1. Coppen A. A biochemistry of affective disorders. Br. J. Psychiatry 1967; 113: 1237.
2. Carlsson A. Monoamines of the central nervous system. A historical perspective. In: Meltzer, H.Y. (ed). Psychopharmacology, The Third generation of progress. New York: Raven Press; 1989. p. 39-47.
3. Crow TJ and Deakin JFW. Neurohumoral transmission, behaviour and mental disorder. In: Shepherd, M. (ed), The Scientific Foundation of psychiatry, Cambridge: Cambridge University Press; 1985. p. 137-182.
4. Rafaelsen OJ, Mellerup ET, Shapiro RW. Lithium research: Does it lead to an Integrative hypothesis for the manic-melancholic disorders? Psychopharmacology communications 1975; 1: 611-618.

5. Siever LJ. Role of noradrenergic mechanisms in aethiology of the affective disorders. In: Meltzer, H.Y. (ed), *Psychopharmacology, The third generation of progress*. New York: Raven Press. 1987. p. 493-504.
6. Meltzer HY, Lowy MT. The serotonin hypothesis of depression. In: Meltzer, H.Y. (ed). *Psychopharmacology, The third generation of progress*. New York: Raven Press; 1987. p. 513-526.
7. Peroutka SJ, Sleight AJ. Central serotonin receptors: functional correlates and clinical relavance. In: Brown S.L., Van Praag H.M. (ed). *The role of Serotonin in Psychiatric disorders*. New York: Brunner-Mazel Publ. 1991. p. 8-26.
8. Lopey-Ibor JJ. The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behavior. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 26-39.
9. Coppen A. Indolamines and affective disorders. *J psychiatry Res* 1972; 9: 163.
10. Janowsky DS, Rish SC. Role of acetilholine mechanisms in the affective disorder. In: Meltzer, H.Y. (ed), *Psychopharmacology, The third generation of progress*. New York: Raven Press; 1987. p. 527-553.
11. Webster RA. Acetylcholine. In: Webster R.A., Jordan C.C. (ed). *Neurotransmitters, Drugs and Disease*. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne: Blackwell Scientific Publications; 1989. p. 85-94.
12. Richards G, Schoch P, Haefely W. Benzodiazepine receptors: New Visitas. *Sem Neurosci* 1991; 3: 191-203.
13. Otero Losada ME. Changes in GABA-ergic function following acute and repeated stress. *Br J Pharmacol* 1988; 93: 483-490.
14. Bjorum N. Electrolytes in Blood in Endogenous Depression. *Acta Psychiatrica Scand* 1972; 48, 59-68.
15. Babinski T, Totić S, Aćimović B, Paunović VR. Disfunkcija hipotalamao-hipofizo-adrenalne osovine u depresivnom poremećaju. *Engrami* 1992; 4: 223-228.
16. Paunović VR., Timotijević I, Totić S, Babinski T. Diagnostic Value of Dexamethasone Suppression test in Endogenous Depression: A Reappraisal. *Yugoslav Physiol Pharmacol Acta* 1992; 28: 173-180.
17. Alberts C, Taljaard JJ, Gagiano CA. Endocrine responses after thyrotrophin-releasing hormone stimulation and dexamethasone suppression tests in the major depressive syndrome. *S Afr Med J* 1986; 70: 464-468.
18. Ansseau M, Von Frenckell R, Cerfontaine JL, et al. Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 65-71.

KLINIČKI ASPEKTI DEPRESIJE

Ivana Timotijević, Lidija Stefanović,
Institut za mentalno zdravlje

Adresa autora:

Prof dr Ivana Timotijević, Institut za mentalno zdravlje, Centar za psihofarmakoterapiju, Palmotićeveva 37, 11 000 Beograd, e-mail: TimotijevicI@Eunet.yu

CLINICAL ASPECTS OF DEPRESSION

Ivana Timotijević, Lidija Stefanović,
Institute of Mental Health, Belgrade

Authors address:

Professor Ivana Timotijević, MD, PhD, Institute of Mental Health, Centre for Psychopharmacotherapy, Palmotićeveva 37, 11000 Belgrade, Serbia & Montenegro, e-mail: TimotijevicI@Eunet.yu

SAŽETAK

Depresija velikom učestalošću, teškim posledicama za obolelog, porodicu i društvo u celini budi sve veći interes. Preciznoj definiciji izmiče kako uzrok, tako i trajanje i intenzitet depresivne reakcije. Svakodnevni zahtevni, brzi i sve složeniji uslovi života, izloženost raznim frustracijama, usamljenost savremenog čoveka stvaraju podlogu za razvoj anksioznosti i depresije.

Osnovni i dominantni simptom je patološko tugovanje, tj nerazpoloženje koje se razvija bez vidljivog razloga ili koje po svom intenzitetu i dužini trajanja prevazilazi eventualni uzrok. Karakteristično je da su svi prateći simptomi u harmoniji sa osnovnim raspoloženjem. depresivni poremećaji se javljaju u ranijoj starosnoj grupi, dovode do učestalih hospitalizacija i porasta broja pokušaja i realizovanih suicida. Predpostavlja se i da su egzogeni riziko faktori povećani.

Kvalitet života, produktivnost i radna sposobnost su sniženi, dolazi do komplikacija u bračnom i porodičnom funkcionisanju. Udruženost sa različitim telesnim simptomima je česta i dovodi do povišene primene različitih dijagnostičkih metoda i lečenja. Etnički i kulturološki faktori mogu imati značajan uticaj na doživljavanje i manifestovanje depresije.

Na rasprostranjenost depresija utiču i biološki činioci, tj hereditarni faktori i promene organizma u pojedinim fazama života poput graviditeta, puerperijuma, klimakterijuma, perioda involucije i staračkog doba.

Ključne reči: Depresija, klinička slika, tok

ABSTRACT

Due to its high prevalence, severe effects on the patients, their families and the society on the whole, the interest for depression is continuously rising. However, the cause, as well as duration and intensity of depressive reaction, still elude precise definition. Demanding, rapid and increasingly complex everyday circumstances, exposure to various frustrations, loneliness of the modern man, create the basis for the development of anxiety and depression.

Basic and dominant symptom is pathological sadness, i.e. bad mood developing with no apparent cause or which by its intensity and duration exceeds the potential cause. All the associated symptoms are characteristically in harmony with the basic mood. Depressive disorders occur in the younger age group, lead to frequent hospitalizations and increased number of attempted and realized suicides. Exogenous factors are assumed to be increased as well.

The quality of life, productivity and work ability are lowered; complications ensue in marital and family functioning. Comorbidity with different somatic symptoms is frequent and leads to increased use of different

diagnostical methods and treatments. Ethnical and cultural factors can have significant influence on the experience and manifestation of depression.

Prevalence of depression is also influenced by biological factors, i.e. hereditary factors and physical changes in specific phases of life, such as pregnancy, puerperium, climacterium, involutional period and old age.

Key words: Depression, clinical picture, course

1. UVOD

Depresija u psihijatriji pokriva veliko područje mentalne patologije. Pod depresijom se podrazumeva patološko neraspoloženje ili bolesno tugovanje. Čest je pratilac raznih psihičkih i somatskih oboljenja. Oko osnovnog afektivnog stanja odnosno poremećaja raspoloženja grupišu se razni drugi psihički i/ili somatski simptomi i znaci u vidu različitih sindroma.

Pojam depresije se može definisati kao klinički sindrom čiju fenomenologiju čine patološko raspoloženje, depresivni sadržaj mišljenja, poremećaji voljno-nagonskih dinamizama i vegetativne smetnje, što predstavlja definiciju prema aktuelnoj simptomatologiji, bez etiološke konotacije. Preciznoj definiciji izmiče kako uzrok, tako i trajanje i intenzitet depresivne reakcije. Svakodnevni zahtevni, brzi i sve složeniji uslovi života, izloženost raznim frustracijama, usamljenost savremenog čoveka stvaraju podlogu za razvoj anksioznosti i depresije. Depresija velikom učestalošću, teškim posledicama za obolelog, porodicu i društvo u celini budi sve veći interes. [1]

Trajanje poremećaja kroz određeni vremenski period prouzrokuje bitan poremećaj funkcionisanja i sposobnosti za donošenje odluka. Dolazi do pada motivacije, radne sposobnosti, povlačenja, izbegavanja socijalnih aktivnosti uz gubitak interesovanja.

Depresivni poremećaji uključuju više *dihotomija*. Dele se na: primarne (samostalna nozološka jedinica) i sekundarne (simptom kod nekog drugog oboljenja); neurotične (bez otuđenja od realnosti) i psihotične (postoji otuđenje od realnosti); endogene (biološko-genetski uslovljene) i egzogene (uzrokovane faktorima okoline); agitirane (bolesnik je u pokretu) i inhibovane (bolesnik je miran); unipolarne (samo depresivne epizode) i bipolarne (smenjuju se depresivne i manične epizode bolesti) depresije.

2. EPIDEMIOLOGIJA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Godišnje oko 10% pacijenata koji boluju od distimije doživi epizodu depresivnog poremećaja. Više od 20-25% obolelih boluje još od nekog somatskog oboljenja (diabetes, karcinom, apopleksija, infarkt miokarda...). Lečenje telesnih bolesti je mnogo kompleksnije i teže, bez adekvatnog uspeha ukoliko je komplikovano i depresivnim poremećajem. Depresija je oko dva puta češća kod adolescenata i odraslih osoba ženskog pola u odnosu na isti uzrast muškog pola. Maksimum oboljevanja je u uzrastu od 25-44 godine, dok nakon 65 godina starosti opada. [2]

Tokom života *rizik za oboljevanje od depresije* u široj zajednici je od 10-25% za žene i od 5-12% za muškarce. Prevalencija je nezavisna od etničke pripadnosti, edukacije i bračnog statusa. Za oko 50-60% osoba koje su imale jednu epizodu depresivnog poremećaja može se očekivati i sledeća, one koje su imale dve epizode 70% a za one koji su imali tri epizode oko 90% veće šanse da se razvije i četvrta.

U oko 2/3 slučajeva dolazi do remisije ili u 1/3 slučajeva parcijalna remisija.

Epizoda depresivnog poremećaja često sledi nakon teškog psihosocijalnog stresora, poput smrti voljenog ili nakon razvoda. Psihosocijalni događaji igraju značajnu ulogu u precipitiranju prve ili druge epizode, dok u sledećim epizodama imaju manje značajnu ulogu. Različiti socioekonomski faktori, npr nivo edukacije, pripadnost socijalnoj klasi, zaposlenost, bračni status, broj dece, predstavljaju riziko faktor za razvoj depresije, npr oni koji nisu u braku češće razvijaju depresiju, odnosno bračna problematika često predhodi početku bolesti. [3,4]

Stresogeni životni događaji često se pominju kao faktori rizika za depresivni poremećaj, pri čemu se i socioekonomski faktori mogu ubrojiti u stresogene. Stresni faktori kao prediktori pojave depresije ipak su asocirani uglavnom sa manje teškim oblicima depresija. Praćenje pojave depresivnih poremećaja ukazuje na tendenciju pojave u ranijoj starosnoj grupi, sve učestalijim hospitalizacijama i porastom broja pokušaja i realizovanih suicida. Predpostavlja se i da su egzogeni riziko faktori povećani, npr promene u strukturi porodice, promenjena uloga žene, ekonomski problemi, povećana mobilnost jedinki, što sve vodi povećanju stresa i smanjuje socijalnu podršku i bliskost. [5,6] Kvalitet života i produktivnost su sniženi, snižava se radna sposobnost, dolazi do komplikacija u bračnom i porodičnom funkcionisanju. Udruženost sa različitim telesnim simptomima je česta i dovodi do povišene primene različitih dijagnostičkih metoda i lečenja. Praćenje rasnih razlika nije doveo do bitnijih razlika, s tim što etnički i kulturološki faktori mogu imati značajan uticaj na doživljavanje i manifestovanje depresije.

Depresivni poremećaj je 1,5-3 puta rasprostranjeniji među srodnicima prvog stepena koji su oboleli u odnosu na opštu populaciju. Porodična anamneza alkoholizma u srodnika prvog reda je učestala.

Od **bipolarnog poremećaja** (bipolarni poremećaj tip I) podjednako oboljevaju i muškarci i žene, dok je kod »drugih bipolarnih poremećaja« (bipolarni poremećaj tip II) nešto viša prevalenca ženskog u odnosu na muški pol. Postoji određena razlika među polovima kod prve epizode, pri čemu je manija češća kod muškog, a depresija kod ženskog pola. Bipolarni poremećaj počinje rano, sa dva pika od 15-19 i 20-24 godine starosti. U preko 90% slučajeva početak bolesti je pre 30 godine života. Prvi znaci bolesti javljaju se oko 16 godine života, prisustvo razvijene kliničke slike oko 19, prvo lečenje oko 22, a prva hospitalizacija oko 26 godine. Kasni početak bipolarnog poremećaja, nakon 60 godine života znatno je ređi. Pozitivna porodična anamneza je u tim slučajevima ređa, a česta je udruženost sa drugim medicinskim bolestima, npr cerebrovaskularnim bolestima. [7]

Uloga **genetskih faktora** je značajna u razvoju bipolarnih afektivnih bolesti. Studije blizanaca ukazuju na hereditarnu komponentu uz porast oboljevanja od poremećaja raspoloženja kod rođaka prvog reda obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja u odnosu na zdravu populaciju. Mada je spektakularno odjeknulo istraživanje u kome je kod Amiša utvrđen gen na XI hromozomu odgovoran za depresiju, dalja istraživanja ga nisu potvrdila. Veći broj istraživanja opisuju postojanje dva načina genetske transmisije. Prvi se odnosi na transmisiju preko X hromozoma. Postojanje nasledjivanja otac-sin, ukazuje da je bar u jednoj

trećini slučajeva, nasleđivanje bipolarnog afektivnog poremećaja vezano za pol. Smatra se da unipolarne manije nose rizik od pojave bipolarnog afektivnog poremećaja u 15% za rođjake prvog stepena.

Prevalenca pojave bipolarnog afektivnog poremećaja kreće se u rasponu od 0,5-1% opšte populacije. Prema literaturnim podacima prevalencija bipolarnog afektivnog poremećaja tokom života je od 1,2%-1,6% u uzrastu od 30-40 godina (17). Drugi bipolarni afektivni poremećaj javlja se u 0,5% populacije prema ECA (Epidemiological Catchment Area) podacima. Prevalencija tokom života je oko 3,3%. Varijacije u podacima mogu ukazivati na raznolikost korišćenih dijagnostičkih instrumenata, kao i na teškoće utvrđivanja hipomaničnih epizoda ukoliko postoji tolerancija okoline na iste uz neprepoznavanja iste kao dela bolesti.

U bipolarnom poremećaju dužina pojedinih epizoda je različita. Smatra se da nelečene epizode oba tipa mogu trajati 60-180 dana, ali i mnogo duže. Sa godinama manične epizode počinju mnogo burnije nego depresivne. Početak depresivne epizode brži je kod bipolarnih u odnosu na unipolarne poremećaje.

Najduži slobodni periodi su utvrđeni između prve i druge epizode. Taj period je kod više od 17% bolesnika duži od 5 godina. Početak bolesti u kasnijem životnom dobu povezan je sa kraćim periodima remisije. [8]

3. KLINIČKA SLIKA

U jasnim i izraženim slučajevima dijagnoza depresije je relativno laka. Osnovni i dominantni simptom je patološko tugovanje, tj neraspoloženje koje se razvija bez vidljivog razloga ili koje po svom intenzitetu i dužini trajanja prevazilazi eventualni uzrok. Svi prateći simptomi su u harmoniji sa osnovnim raspoloženjem.

3.1. Unipolarni i bipolarni depresivni poremećaj

Izraz lica depresivnog bolesnika je tužan, držanje pogureno, hod i svi pokreti usporeni. Bolesnik ponekad plače ili lako zaplače, povučen je i izbegava kontakte sa okolinom. U retkim slučajevima, dolazi do »depresivnog stupora« u kome leži ili sedi nepomičan, nesposoban da se pokrene. Viđa se i »agitirana depresija« sa psihomotornim nemirom. Česte su žalbe odbačenosti od svih, odsustvo radosti u životu, uz gubitak osećanja, doživljaj praznine, osećaj da su »umrli iznutra«, da se sve u njima i sve što rade odvija usporeno i uz napor, sa nekim unutrašnjim otporom koji nisu u stanju da definišu. Ređe se sreću bolesnici koji su mrzovoljni i razdražljivi, preosetljivi, tvrdoglavog i nesmotrenog ponašanja prema drugima. Neki su manifestno hostilni i agresivni, odbijaju svaku pomoć i negiraju da su bolesni. Često je uočljiva unutrašnja napetost i anksioznost. Ne mogu da miruju, iako se osećaju umorni i malaksali. Anksioznost je najčešće slobodno lebdeća. U nekim slučajevima dominantan simptom je anhedonija. Bolesnici se žale da ništa ne može da ih obraduje, da nisu u stanju da dožive nikakvo zadovoljstvo. Ni porodica, ni profesionalna aktivnost, kao ni socijalni kontakti, ni seksualni život, ni druga uobičajena zadovoljstva. Mišljenje se odvija otežano i sporo, a koncentracija je nemoguća ili oslabljena. U depresivnim stanjima

mišljenje teži da predstavlja projektovanu ekspresiju i racionalizaciju afektivnog stanja. Bolesnici se žale na opštu slabost i malaksalost, gubitak životne energije, averziju prema uobičajenim, interesovanjima i aktivnostima, teškoće u mišljenju i koncentraciji, slabo pamćenje, nesposobnost da donose odluke i obavljaju poslove. Česte su žalbe na neki neodređen unutrašnji otpor koji moraju savladati da bi bilo šta uradili. Žale se na otežano pamćenje i imaju utisak da su izgubili sva ranija znanja, zbog toga se osećaju nesposobnim za rad, socijalno neadekvatnim i bezvrednim. Izražena je zavisnost, izbegavanje aktivnosti i odgovornosti. Osećanje krivice kao i samooptuživanje može da dostigne razmere sumanutog sistema. Osećanja i ideje su u skladu sa patološkim neraspoloženjem i izrastaju na osećajima neadekvatnosti i manje vrednosti, odnosno bezvrednosti. Depresija boji ne samo sadašnjost već i prošlost i budućnost, što može da dovede i do samoubistva i »proširenog samoubistva«. Relativno su česta hipohondrijska strahovanja koja u težim oblicima depresija dostižu kvalitet sumanutosti. U nekim oblicima depresija razvijaju se i ideje odnosa i paranoidne ideje. To su sekundarne sumanute ideje koje izrastaju na patološkom neraspoloženju i pratećim osećanjima neadekvatnosti, bezvrednosti i krivice. Mogu se javiti slušne halucinacije i iluzije, koje su u skladu sa napred opisanim osećanjima i sumanutim idejama koje su ego sintone depresivnom raspoloženju. Pojava ovih ideja češća je kod premorbidno hipersenzitivnih ličnosti sa izraženim osećanjem niže vrednosti. Gotovo svi depresivni bolesnici imaju poremećen san. Karakteristično je rano jutarnje buđenje posle kojeg bolesnik ustaje umoran i malaksao. [9] Depresija često potencira postojeće crte ličnosti. Depresivni bolesnici se žale na somatske tegobe kao što su gubitak apetita i telesno slabljenje ili rede preterano konzumiranje hrane, glavobolje koje su difuzne i neodređene, malaksalost i brzo zamaranje, gubitak seksualnog interesovanja. Znaci poremećaja vegetativnog sistema ispoljavaju se u vidu usporenog pulsa, suve i tople kože, tremor, znojenja, tahikardije... [10]

Za procenu težine ili dubine psihičkih poremećaja mogu se koristiti bihejvioristički ili fenomenološki kriterijumi. Bihejvioralni kriterijumi su zasnovani na subjektivnim tegobama. Na osnovu njega donose se procene o snazi Ega i njegovim odnosima sa Idom, realnim svetom i Superegom. [11]

Bihejvioralni kriterijumi psihotičnosti/nepsihotičnosti su:

- nivo, stepen i kvalitet odnosa sa realnim svetom (depresivni bolesnik negativno interpretira sadašnjost, prošlost i budućnost);
- sposobnost održavanja primerenih interpersonalnih odnosa i obavljanja porodične, socijalne i profesionalne uloge (u depresiji interpersonalni odnosi i obavljanje obaveza značajno su narušeni);
- postojanje i intenzitet samopotcenjivanja, osećaj krivice i samooptuživanja (kod depresivnih bolesnika često su prisutni navedeni simptomi);
- izraženost psihomotorne retardacije ili agitacije (dihotomija psihomotorne ekspresije);
- prisutnost sumanutih ideja, halucinacija i hipohondrijskih preokupacija (kod psihotičnih depresivnih bolesnika prisutni su neki od navedenih ili svi psihotični simptomi koji su najčešće kongruentni-saglasni sa depresivnim raspoloženjem);
- izraženost suicidalne tendencije (kod depresivnih bolesnika suicidalni rizik je povišen).

Ambivalencija je prisutna kod depresivnih bolesnika koji su izrazito zavisne ličnosti koje pored pozitivnih emocija izražavaju i hostilnost prema osobama od kojih zavise. [12, 13]

Depresija može biti precipitirana i uspehom i dostignućem željenog cilja. Depresivna reakcija je veća što je i uspeh veći. Po psihodinamskom objašnjenju u tim slučajevima postignuti uspeh predstavlja i izjednačava se simbolično i intrapsihički sa velikim gubitkom. Na dubljem, nesvesnom i simboličnom nivou, uspeh ili dostignuti cilj predstavlja gubitak od vitalnog značaja za tu osobu. Depresivna reakcija može da se razvije i zato što osoba procenjuje da za ono što je učinila ne zaslužuje dobijena priznanja. Rad u nekim slučajevima znači bekstvo i odbranu od depresije i anksioznosti.

Po psihoanalitičkom učenju, složena dinamika razvoja depresija, posle postignutog uspeha ili dostignutog cilja, javlja se u sledećim slučajevima:

- Kada usled ambivalencije, postoji jače izražena hostilnost prema objektu.
- Ako je u ranom detinjstvu postojao primaran konflikt. Stresne situacije kasnije u životu rekapituliraju taj konflikt, pa zbog toga imaju simbolično i nesvesno značenje za individuu.

Depresija kod bipolarnih pacijenata veoma je slična depresiji kod unipolarnog poremećaja. Depresija u bipolarnih II pacijenata verovatno je sličnija unipolarnoj depresiji, ali postoje neke indicije da postoje veće oscilacije simptoma i težina u odnosu na bipolarni I poremećaj.

Depresiju u nekim kulturama nije lako prepoznati, kao ni u nekim uzrastima. Kod mladih se često loše raspoloženje prikazuje iritabilnošću, fobijama, anksioznošću. U adolescentnom periodu depresija se može ispoljiti zloupotrebom psihoaktivnih supstanci, antisocijalnim ponašanjem, nemirom, izostajanjem iz škole... U periodu involucije kliničkom slikom dominiraju kognitivni deficiti, apatija i rastresenost. [14]

3.2. Distimija

Distimija je hronični, blagi poremećaj depresivnog raspoloženja, češći kod žena. Počinje lagano precipitirano stresom ili gubitkom, a često je udružena i sa drugim psihičkim poremećajima. Broj simptoma potreban za dijagnostiku je znatno manji u odnosu na depresiju, sa blagim poremećajem raspoloženja uz još dva simptoma od navedenih: slab apetit ili prejedanje, problemi sa spavanjem, beznadežnost, problemi koncentracije, umor i nisko samopoštovanje. Trajanje epizode je najmanje dve godine. Neki bolesnici sa ovim poremećajem imaju i veliku depresivnu epizodu između kojih perzistira blago depresivno stanje. Ove osobe imaju tzv duplu depresiju. [15]

3.3. Kratki rekurentni depresivni poremećaj

Epizode pogoršanja depresije kraće od dve nedelje odgovaraju kratkom rekurentnom depresivnom poremećaju. Mogu biti veoma učestale uz odsustvo odgovora na konvencionalni antidepresivni tretman. Kod ovog poremećaja oboleli imaju najmanje osam ili više epizoda godišnje. Epizode imaju srednju dužinu trajanja oko 3 dana, dok je njihova učestalost nepredvidiva. Učestalost ovog poremećaja odgovara major depresiji, od oko 5% opšte populacije.

Iregularnost epizoda i nepredvidivost početka jako narušava socijalnu i radnu aktivnost. Bolesnici se žale na brze promene od dobrog do teško depresivnog stanja i obrnuto, što teško podnose. Postoji visoka učestalost suicidalnih namera i izvršenih suicida. Trećina bolesnika ima udruženost rekurentnog depresivnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja, što se naziva kombinovanom depresijom. Rekurentna depresija ima jednak broj bipolarnih promena kao i u normalnoj populaciji u suprotnosti sa velikim depresivnim poremećajem gde je procenat viši. Navedeni rezultati ukazuju da rekurentni depresivni poremećaj nije deo bipolarnog spektra i zahteva kliničko razlikovanje od brzo ciklirajućeg bipolarnog ekvivalenta.

3.4. Ciklotimija

Bolesnici koji ispoljavaju faze depresivnih i hipomaničnih simptoma, koji ne zadovoljavaju pune kriterijume za bipolarnu I ili II poremećaje pate od ciklotimije. Rekurentna depresija ponekad ima u pozadini ciklotimiju i često je atipična uz pojačanu senzitivnost, hipersomniju i pojačan apetit. Ciklotimija je relativno čest poremećaj. Studije izveštavaju o učestalosti od 1,4% kod muškaraca i 4% žena u opštoj populaciji ali je možda ovaj procenat i viši. Oboljenje obično ima hroničan, cikličan tok sa brojnim periodima hipomaničnih ili depresivnih simptoma koji nikada nisu dovoljno teški da bi zadovoljili kriterijume za depresiju ili hipomaniju. Za dijagnozu je potrebno trajanje poremećaja dve godine. Ciklotimija se razlikuje od rekurentne depresije gde se registruju svi simptomi depresije uz trajanje kraće od dve nedelje. Takođe ove osobe je potrebno razlikovati od obolelih od rekurentne hipomanije i depresije, o kojoj takođe postoje podaci, ali je trajanje ovog poremećaja kraće od dve godine. Osobe sa ciklotimijom su učestalo izložene povećanom riziku od pogoršanja, komorbiditeta, zavisnosti od alkohola i psihoaktivnih supstanci, što su okolnosti koje često zahtevaju pomoć.

3.5. Sezonski depresivni poremećaji

Depresivni poremećaji koji se javljaju po sezonskom obrascu nazivaju se sezonskim afektivnim poremećajima. Javljaju se tokom jeseni i zime. Simptomi poremećaja su hipersomnija, hiperfagija i psihomotorna usporenost. Smatra se da u osnovi stoji poremećaj metabolizma melatonina.

3.6. Maskirana depresija

Maskirana depresija označava stanje koje se ispoljava na somatskom planu uz minimalno ispoljavanje depresivnog raspoženja. Kod maskirane depresije dolazi do konverzije simptoma koji se manifestuju glavoboljama (najčešće potiljačnim), mišićnom zategnutošću u ekstremitetima i duž kičmenog stuba, hiposomnijom...Stalni doživljaj umora, teškoća u koncentraciji, odlučivanju uz neurološke i gastrointestinalne smetnje. Psihički simptomi anksioznosti, depresivnosti, izraženim dnevnim varijacijama stanja, inhibovanosti misli uz poremećaj inicijative, otežan kontakt i poremećaj voljno nagonskih dinamizama karakteriše maskiranu depresiju. Nekad se poremećaj ispoljava monosimptomatski, pa se dijagnoza postavlja pažljivom psihološko-psihijatrijskom eksploracijom. Navedeni nozološki entitet se

više ne notira kao samostalan, ali je njegov značaj u svakodnevnoj kliničkoj praksi i dalje prisutan i kod prisustva opisanih simptoma, a nakon isključenja organskog i neurološkog poremećaja treba misliti i o maskiranoj depresiji.

3.7. Temperament

Premorbidni temperament i određeni subsindromi mogu dovesti do poremećaja funkcionisanja i uticaja na kliničku sliku bolesti. Koncept hipertimnog i ciklotimnog premorbidnog stanja u bliskoj je vezi. Hipertimni temperament ispoljava se ekstrovertnošću, ekspanzivnošću, logorejom i asertivnošću. Osobe sa hipertimnim temperamentom često zauzimaju značajne pozicije zbog poverenja i visokog mišljenja o sebi. Postoje teškoće u registrovanju hipomaničnih epizoda kod ovih osoba jer je to u skladu sa njihovom premorbidnom strukturom i uobičajenim temperamentom.

Kod ciklotimnog premorbidnog temperamenta, subsindromalna hiperaktivnost se smenjuje sa sniženjem energije. Osobe sa ciklotimnim premorbidnim temperamentom ispoljavaju varijacije u raspoloženju i energiji uz visoku emocionalnu nestabilnost. Povezanost sa »borderline« ili histrioničnim poremećajem ličnosti komplikuju kako istraživanje tako i lečenje.

Depresivni temperament teško je razdvojiti od blagih, nekad rezidualnih simptoma depresije kao i simptome od depresivnog stanja. Slično tome, iritabilni temperament, često se dijagnostikuje kao subsindromski mešani bipolarni poremećaj. Ove osobe su previše aktivne, iritabilne, verbalno agresivne i sa konstantnim žalbama. Prema nekim podacima ove osobe imaju pozitivan porodični hereditet za slične poremećaje.

4. TOK I PROGNOZA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Evidentne su razlike između bipolarnih i unipolarnih depresija po toku bolesti. Bipolarni poremećaj počinje u ranijem uzrastu (20-30 godine života) u odnosu na unipolarni (30-50). Unipolarne depresije učestalije su kod ženskog pola, početak epizode postepen, dužina trajanja pojedinačne epizode duži do godinu dana u odnosu na 3-6 meseci kod bipolarnih depresija. Psihomotorna aktivnost ispoljava se češće u vidu agitacije kod unipolarnih, a kod bipolarnih depresija u vidu retardacije. Unipolarni i bipolarni depresivni poremećaji razlikuju se i u porodičnoj anamnezi, temperamentu i odgovoru na farmakoterapiju.

Oko 60% svih *suicida* odnosi se na depresivni poremećaj, dok 15% depresivnih bolesnika izvrši suicid. Najčešće su u pitanju preskrupulozne osobe sa prestrogim Superegom. Sumanuta uverenja depresivnog karaktera, odnosno verovanje da je bolesnik nekome naneo veliku štetu i povredu ličnosti (negativna interpretacija) izazivaju snažno osećanje krivice i grižu savesti. Samoubistvo je posebna manifestacija agresije depresivnog bolesnika, odnosno kao posuvraćena (retroflektirana) agresija, ona koja nije iskazana put spolja, nego okrenuta ka sebi. Kod tendencija ka samoubistvu, sva pozitivna emocionalnost prema drugima, a naročito prema sebi se gasi i pretvara u mržnju i kaznu prema sebi. Samoubistva se obično događaju u početku bolesti, kada bolesnici imaju još uvek snage da fizički izvedu samoubistvo, u fazi poboljšanja ili na kraju bolesti, o čemu treba voditi računa. U fazama duboke depresije, sa

padom motorike, inicijative i vitalnih dinamizama, bolesnik nema fizičke snage za pokušaj samoubistva. Najčešće se izvršava ujutru, pred zorom, sa sniženjem bazalnog metabolizma i nivoa psihičke tenzije, koji naglašava disproporciju između potrebnog osećanja moći i prisutnog gubitka samopouzdanja. [16]

Postoje 4 stepena u procesu gradacije samoubistva:

1. Suicidalna želja-misli o bezvrednosti života
2. Suicidalna ideja-razmišlja se o samoubistvu kao načinu prekida patnji
3. Suicidalna namera-odlučeno je o samoubistvu i načinu na koji će se izvršiti
4. Pokušaj ili realizovano samoubistvo

Pokušaj samoubistva treba uvek najozbiljnije tretirati i praktično skoro uvek hospitalizovati. To je indikator da se osoba nalazi pred većim pritiskom nego što su njeni kapaciteti i da je potrebno da joj se ozbiljno pristupi i pruži izvesna rekompensacija. Samopovređivanje (automutilacija) je takođe ekvivalent pokušaja suicida. [17]

Faktori koji utiču na procenu rizika od suicida su: stepen depresije, stepen agitacije, stav prema samoubistvu, impulsivnost, upotreba sedativa i alkohola, samoubistvo u porodici, stresna situacija, opšte zdravlje, odnos prema odgovornosti, religioznost i objektivne životne okolnosti.

Nelečena depresivna epizoda traje u proseku oko 10 meseci. Oko 75% depresivnih bolesnika doživi i drugu epizodu, obično u prvih 6 meseci nakon prve. Bolesnici imaju obično po pet ili više epizoda depresije tokom života. Prognoza je obično dobra. Polovina depresivnih bolesnika se oporavi, 30% delimično, dok 20% ima hroničan tok. Dvadeset do trideset procenata distimija razvije depresiju tzv. »dupla depresija«.

Procena diferenciranja bipolarnog i unipolarnog depresivnog poremećaja može biti delikatna, sve do pojave manične epizode kod bipolarnog afektivnog poremećaja. Razlikovanje ova dva klinička entiteta značajna je sa aspekta farmakoterapijskog tretmana i strategije lečenja. Tok bolesti je cikličan sa početkom bolesti u ranom uzrastu, sa značajnim poremećajem socijalnog, porodičnog i radnog funkcionisanja.

Depresivni poremećaji uzrokuju velike promene u životima obolelih i njihovih porodica. Kvalitet života ostaje nizak čak i posle oporavka uz sadejstvo socijalnih faktora koji uključuju i dugotrajnu stigmatizaciju i diskriminaciju.

LITERATURA

1. Becker J. Depression: Theory and Research. Washington: V.H. Winston; 1974.
2. Kendler K.S., Thornton L.M., and Prescott C.A. Gender Differences in the Rates of Exposure to Stressful Life Events and Sensitivity to Their Depressogenic Effects. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 587-593.
3. Arieti S., Caplan G. Sociocultural and community psychiatry. In: Arieti S and Caplan G. *American handbook of psychiatry*, vol II, Child and Adolescent Psychiatry, Basic Books, Inc; 1974. p. 401-836.
4. Eaton J.W., Wei, R.J. *Culture and Mental Disorders*. Clencol, Illinois, The Free Press; 1955.

5. Brown G.W., Harris T.O. Social origins of depression. London: Tavistoc Publication; 2001.
6. Ursano R.J. Traumatic Events and Mental Health. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 793-794.
7. Jakovljević M. Depresivni poremećaji: od ranog otkrivanja do uspešnog lečenja. Zagreb: Pro Mente; 2003.
8. Timotijević, I. Litijum i afektivni poremećaji. Beograd. Zvet; 1966.
9. Kaličanin P, Lečić Toševski D. Depresije. Beograd: Medicinska knjiga; 1995.
10. Becker D., Lomranz J., Pines A., Shmotkin D., Nitz E., Benn Amitay G. and Mester R. Psychological Distress Around Menopause. *Psychosomatics* 2001; 42: 252-257.
11. Wilkins W. Psychoanalytic and behavioristic approaches towards depressions: A synthesis? *Am J Psychiatry* 1971; 128: 358.
12. Kendell R., Gurlay J. The Clinical distinction between psychotic and neurotic depressions. *Br J Psychiatry* 1970; 117-257.
13. Marić J. Klinička psihijatrija. Deveto prerađeno i dopunjeno izdanje. Beograd: 2001.
14. Berger A.K., Small B.J., Forsell Y., Winblad B. and Bäckman L. Preclinical Symptoms of Major Depression in Very Old Age: A Prospective Longitudinal Study. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 1039 - 1043.
15. Jašović Gašić M, Bogdanović M. Reaktivne depresije. *Engrami* 1988; 10/ 4: 67-72.
16. McHolm A.E., MacMillan H.L., and Jamieson E. The Relationship Between Childhood Physical Abuse and Suicidality Among Depressed Women: Results From a Community Sample. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 933 - 938.
17. Miller L., Warner V., Wickramaratne P., and Weissman M. Religiosity as a Protective Factor in Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 808 - 809.

KOMORBIDITET DEPRESIJE

Milan Latas,

Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Milan Latas, dr sci med., Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija i Crna Gora, tel. 064 130 3993

COMORBIDITY OF DEPRESSION

Milan Latas,

Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Authors address:

Milan Latas, MD, PhD, Research Fellow, Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Pasterova 2, 11000 Belgrade, Serbia & Montenegro, tel. 064 130 3993

APSTRAKT

Cilj rada je da ukaže na značaj komorbiditeta depresije, odnosno, na učestalost pojave komorbiditeta depresije, neke modele komorbiditeta depresije, kliničke implikacije komorbiditeta depresije i mogućnosti za terapiju i prevenciju komorbiditeta depresije. Rezultati studija ukazuju da se kod 74% osoba sa depresijom javlja komorbiditet sa bar još jednim psihijatrijskim poremećajem. U komorbiditetu sa depresivnim poremećajem najučestaliji su anksiozni poremećaji (58%) i poremećaji zbog zloupotrebe alkohola i drugih supstanci (39%). Sa druge strane, učestalost komorbidne depresije kod osoba sa anksioznim poremećajima je oko 30%, kod osoba sa hipohondrijom 58%, kod osoba sa anoreksijom 68% a kod osoba sa bulimijom 36-70%. U odnosu na somatska oboljenja, depresija se javlja kod 40-65% pacijenata sa infarktom miokarda, kod 25% pacijenata sa kancerom, kod 25% pacijenata sa cerebrovaskularnim bolestima uz značajno češću pojavu depresije kod pacijenata sa multiplom sklerozom, reumatoidnim artritisom i psorijazom. Klinički značaj komorbiditeta se ogleda u tome da on uzrokuje značajno teže simptome poremećaja, duže trajanje oboljenja, umanjenje psihosocijalnog funkcionisanja i veći suicidalni rizik kod pacijenata. Zbog toga je vrlo značajno ukazati na mogućnost pojave komorbidne depresije kod psihijatrijskih i somatskih pacijenata, odnosno ukazati da postoji potreba da se depresija pažljivo eksploriše i adekvatno tretira. Sve ovo uslovljava potrebu za edukacijom svih kliničara (a ne samo psihijatarata) o osnovnim simptomima depresije, njenom kliničkom toku, mogućim posledicama i pravilnom tretmanu.

Ključne reči: depresija, komorbiditet, terapija.

ABSTRACT

The aim of this review is to indicate some factors that are related to comorbidity of depression such as prevalence of depression comorbidity, some models of depression comorbidity, clinical implications of depression comorbidity and possibilities of treatment and prevention of depression comorbidity. The results of the various studies indicate that 74% persons with depression have at least one comorbid disorder. The most frequent disorders that are comorbid with depression are anxiety disorders (58%) and alcohol and substance use disorders (39%). On the other hand, the prevalence of depression in persons with anxiety disorders is 30%, in persons with hypochondria is 58%, in persons with anorexia 68% and in persons with bulimia is 36-70%. Considering somatic illnesses, the depression is present in 40-65% patients with myocardial infarction, in 25% patients with cancer, in 25% patients with cerebrovascular diseases, and with high percentage in patients with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis and psoriasis. Clinical implications of depression comorbidity are that it causes significantly worse clinical presentation, longer duration of

the illnesses, lower psychosocial functioning and higher suicidal risk. All of this implies the necessity of exploration of depression in all psychiatric and somatic patients and its adequate treatment. This cause require of education of all clinicians (not only psychiatrists) in basics of clinical presentation of depression, its clinical course, possible consequences and adequate treatment.

Key words: depression, comorbidity, treatment.

Usvajanjem aktuelnih dijagnostičkih sistema (ICD 10 i DSM IV) savremena psihijatrija je napravila značajne korake u svom napretku. Razvoj operacionalizovanih kriterijuma psihijatrijskih poremećaja omogućio je postavljanje dijagnoze sa preciznošću kao i u drugim medicinskim granama. Pri tome, komorbiditet je jedan od koncepata koji je nastao kao posledica savremenih dijagnostičkih sistema. Ovakav koncept omogućio je psihijatrima da svoje pacijente sagledaju sa više aspekata, čime je obezbeđeno da se ne zanemare značajne informacije u kliničkoj slici pacijenta. Postojanje jasnih dijagnostičkih kriterijuma, a bez hijerarhijskog pravila za postavljanje dijagnoze, dalo je mogućnost istraživačima da analiziraju mnoge aspekte kompleksnih psihijatrijskih poremećaja.

Još 1970. godine Feinstein je uveo pojam komorbiditeta koji se odnosio na "bilo koji dopunski klinički entitet koji postoji ili koji može da se pojavi kod nekog pacijenta za vreme kliničkog toka posmatranog poremećaja" (Feinstein, 1970). Tokom poslednjih decenija koncept komorbiditeta je u značajnoj meri zaživeo i u psihijatriji. Kliničari često koriste ovaj koncept u formulisanju preporuka za terapiju i u traganju za pragmatičnim pristupom mogućim komplikacijama nekih psihijatrijskih poremećaja.

Iako se originalan koncept komorbiditeta odnosi na bilo koje medicinsko oboljenje koje je prisutno kod jednog pacijenta, u psihijatriji je postao običaj da se pod ovim pojmom ispituju samo psihijatrijski sindromi. Tako je, na primer, uobičajeno da se pod pojmom komorbiditeta depresije ispituje samo prisustvo drugih psihijatrijskih poremećaja. Ipak, novija istraživanja su ukazala da se depresija ne javlja samo u komorbiditetu sa drugim psihijatrijskim poremećajima već da može da se javlja uporedo i sa mnogim somatskim oboljenjima.

Kada postoji takva situacija, često dolazi do neprepoznavanja i zanemarivanja nekog od oboljenja što može da uslovi ozbiljne i nepotrebne negativne konsekvence po pacijenta. Zato je jako važno sagledati depresiju i kroz prizmu komorbiditeta, jer bi na taj način mogao da se poboljša kvalitet medicinskog tretmana i da se smanji patnja kod pacijenata. Stoga, ovaj rad ima za cilj da ukaže na neke faktore koji su vezani za pojavu komorbiditeta depresije a koji se odnose na učestalost pojave komorbiditeta depresije, neke modele komorbiditeta depresije, kliničke implikacije komorbiditeta depresije i mogućnosti za terapiju i prevenciju komorbiditeta depresije.

Epidemiološki podaci

Epidemiološka istraživanja koja su primenjivala savremene dijagnostičke sisteme na uzorcima opšte populacije ukazuju na relativno visoku učestalost depresivnog poremećaja. Rezultati tih studija ukazuju da je prevalenca depresivnog poremećaja tokom jedne godine, u zavisnosti od zemlje gde je rađeno istraživanje, u rasponu od 0,9% (Tajvan) do 10,7% (USA) a najčešće od 3 do 7% (Pelissolo & Lepine, 2001). Prevalenca depresivne epizode tokom

života je nešto veća i ona se kreće od 4 do 12%, opet u zavisnosti od zemlje gde je rađeno istraživanje (Pelissolo & Lepine, 2001).

Studije koje su ispitivale učestalost psihijatrijskog komorbiditeta kod osoba sa deresivnim poremećajem ukazuju da je 74% osoba sa depresijom ispunjavalo dijagnostičke kriterijume za bar još jedan psihijatrijski poremećaj, a da je čak trećina osoba sa depresijom ispunjavala kriterijume za tri i više poremećaja (Zimmerman i sar., 2003). Pri tome, u komorbiditetu sa deresivnim poremećajem najučestaliji su bili anksiozni poremećaji (58%) i poremećaji zbog zloupotrebe alkohola i drugih supstanci (42%). Među anksioznim poremećajima najučestaliji su bili socijalna fobija (27%), specifična fobija (24%), postraumatski stresni poremećaj (19%) i generalizovani anksiozni poremećaj (17%), a među poremećajima zbog upotrebe supstanci najzastupljenija je bila zloupotreba ili zavisnost od alkohola (29%). Drugi psihijatrijski poremećaji su bili znatno ređi: distimija 9%, somatoformni poremećaji 23%, poremećaji impulsa 19% i poremećaji ishrane 4% (Zimmerman i sar., 2003).

Sa druge strane, ispitivana je i učestalost pojave deresivnog poremećaja kod osoba koje su imale neki drugi psihijatrijski poremećaj. Takva istraživanja su ukazala da je prevalenca depresije znatno veća kod osoba sa nekim psihijatrijskim poremećajem u odnosu na opštu populaciju. Epidemiološka istraživanja na uzorcima opšte populacije ukazuju da je učestalost komorbiditeta depresije tokom života kod osoba sa anksioznim poremećajima oko 30%, kod osoba sa hipohondrijom 58%, kod osoba sa anoreksijom 68% a kod osoba sa bulimijom 36-70%.

Iako je komorbiditet depresije značajno učestaliji sa drugim psihijatrijskim poremećajima, ne bi trebalo zanemariti pojavu komorbiditeta depresije sa somatskim oboljenjima. Rezultati brojnih studija ukazuju da se depresija kod nekih somatskih oboljenja javlja značajno češće nego u opštoj populaciji. Tako je, na primer, ukazano da se depresija javlja kod 40-65% pacijenata sa infarktomiokarda, kod 25% pacijenata sa kancerom, kod 25% pacijenata sa cerebrovaskularnim bolestima uz značajno češću pojavu depresije kod pacijenata sa multiplom sklerozom, reumatoidnim artritismom i psorijazom u odnosu na opštu populaciju (Robertson & Katona, 1997; Kupfer & Frank, 2003).

Modeli odnosa depresije i komorbidnih poremećaja

Analiza odnosa depresije i komorbidnih, pre svega psihijatrijskih, poremećaja može da ukaže na neke faktore koji su značajni za etiologiju i klinički tok poremećaja. U pokušaju da se objasni komorbidna povezanost poremećaja izdvojilo se nekoliko modela i njihovih objašnjenja (Latas & Starčević, 1998).

Komorbiditet kao posledica primarnog poremećaja. Kliničko iskustvo ukazuje da pojava nekog psihijatrijskog poremećaja može da bude "okidač" u pojavi sekundarne depresije. Ova pojava se naročito odnosi na anksiozne poremećaje koji značajno češće predisponiraju pojavu depresije od drugih psihijatrijskih poremećaja. Tako, rezultati kliničkih i epidemioloških studija ukazuju da se, u slučaju komorbiditeta anksioznih poremećaja i depresije, anksiozni poremećaji pojavljuju pre depresije u više od dve trećine slučajeva. Slična pojava se javlja i kod pacijenata sa somatskim bolestima, poremećajima ishrane i hiperkinetičkim poremećajem.

Na osnovu ovih rezultata nastala je hipoteza da se depresija javlja kao posledica iscrpljenosti i demoralisanosti nakon primarne pojave nekog drugog poremećaja. Rezultati istraživanja su potvrdili ovu hipotezu i ukazali su da se depresija uglavnom javlja samo nekoliko meseci nakon primarnog komorbidnog (anksioznog) poremećaja, a retko nekoliko godina kasnije (Kessler, 2001). Detaljnije analize ukazuju da brzina pojave sekundarne depresije zavisi od perzistencije i disfunkcionalnosti u sklopu primarnog poremećaja, kao i coping mehanizama koji karakterišu personalnu strukturu.

Komorbiditet kao posledica zajedničkih etioloških faktora. Na osnovu velike učestalosti komorbiditeta depresije sa drugim psihijatrijskim poremećajima, pretpostavljeno je da svi ti poremećaji mogu imati i neke zajedničke etiološke faktore. Tako, istraživanja na blizanačkoj populaciji ukazuju da su neke forme komorbiditeta (pre svega anksioznih) poremećaja i depresije više uzrokovani genetskom predispozicijom nego spoljašnjim faktorima, odnosno životnim događajima. Ova povezanost se najviše iskazuje kod komorbidnog generalizovanog anksioznog poremećaja i depresije. Tako je utvrđeno da manji psihološki stresovi kod osoba sa specifičnim genskim nasleđem uzrokuju istovremenu pojavu anksioznosti i depresije. Sa druge strane, rezultati epidemioloških studija ukazuju da se izdvajaju specifični stresori koji prethode pojavi depresije i komorbidnih psihijatrijskih poremećaja kada su u komorbiditetu i kada se izolovano javljaju. Tako, faktori koji uključuju interpersonalne konflikte, odnosno istovremeno prisustvo doživljaja opasnosti i gubitka predstavljaju snažnije prediktore pojave komorbidnih anksioznih poremećaja i depresije nego njihovih "čistih formi". Kod pojave komorbiditeta depresije i nekih somatskih (pre svih neuroloških i kardiovaskularnih) oboljenja sigurno je da postoje zajednički faktori koji provociraju pojavu ovih poremećaja ili bar intenzifikaciju njihovih simptoma. Svi ovi podaci upućuju na to da bar neke forme depresije i neki komorbidni poremećaji imaju elemente zajedničke etiologije.

Komorbiditet kao artefakt. Visoke stope komorbiditeta kod pacijenata sa depresijom mogu da se tumače i kao artefakt nastao uvođenjem savremenih klasifikacija - DSM-III-R, DSM-IV i ICD-10. Drugim rečima, izvesni dijagnostički entiteti su u prethodnim klasifikacijama podeljeni (opravdano ili neopravdano?) na veći broj novih dijagnostičkih kategorija, čime je povećana mogućnost da se, umesto samo jedne, postavi nekoliko dijagnoza kod iste osobe. Uz navedeno, visoke stope komorbiditeta mogu da predstavljaju i posledicu preplitanja simptoma koji "pripadaju" različitim psihopatološkim fenomenima i entitetima, kao što je to slučaj između depresije i pojedinih anksioznih poremećaja. Zbog toga je nastao pokušaj da se neki klinički entiteti grupišu u jednu dijagnostičku kategoriju (kao, na primer: mešani anksiozno depresivni poremećaj – F 41.2). Ipak, ovakav pristup nije značajno zaživeo u kliničkoj praksi i istraživanjima.

Komorbiditet kao koincidencija. Postoji pretpostavka da je komorbiditet između pojedinih psihijatrijskih poremećaja kod iste osobe slučajnost i da ovi poremećaji nisu ni u kakvom međuzavisnom odnosu. Povišena učestalost komorbiditeta depresije se, po ovom modelu, javlja kao posledica njene visoke prevalencije, odnosno povišene verovatnoće za oboljevanje od depresije. Kao primer za ovaj model navodi se pojava depresije kod osoba sa poremećajima sa sumanutošću. Ipak, iako ne postoje dokazi o međusobnoj povezanosti

depresije i poremećaja sa sumanutošću, zbog mogućeg izbora terapijskog programa komorbiditet između tih poremećaja ne bi trebalo da se zanemari u kliničkoj praksi.

Za svaki od ovih linearnih modela povezanosti postoje argumenti pro et contra. Oni nisu uvek uzajamno isključivi i pogrešno je potencirati samo jedan model kao jedino ispravan u analizi *svih* slučajeva komorbiditeta depresije. Valjani zaključci o odnosima između depresije i komorbidnih poremećaja mogu se doneti tek uz pomoć nelinearnog, multifaktorskog modela posmatranja i analize.

Kliničke implikacije komorbiditeta

Klinička i epidemiološka istraživanja su potvrdila klinički utisak da je pojava komorbiditeta povezana sa težinom kliničke slike (Kessler i sar., 2005). Rezultati ukazuju da komorbidni psihijatrijski i somatski poremećaji kod osoba sa depresijom uzrokuju intenziviranje simptoma depresije, viši stepen disfunkcionalnosti koja je povezana sa depresijom i povišenje suicidalnog rizika, bez obzira na kliničku formu komorbidnog poremećaja. S druge strane, rezultati istraživanja ukazuju da depresija negativno utiče na kliničku sliku poremećaja koji su u komorbiditetu u smislu intenziviranja simptoma primarnog, komorbidnog, poremećaja. Ta pojava u psihijatriji je najuočljivija kod pacijenata sa primarnim anksioznim poremećajima (generalizovani anksiozni poremećaj, panični poremećaj i socijalna fobija) gde dolazi do pojave intenzivnijih simptoma anksioznosti kada postoji komorbiditet sa depresijom (Kaufman & Charney, 2000). Slično se događa i kod komorbiditeta depresije i somatskih oboljenja. Naime, istraživanja su ukazala da je dužina života kod pacijenata sa somatskim oboljenjima (infarktom miokarda) i komorbidnom depresijom značajno kraća u odnosu na iste pacijente bez komorbidne depresije, kao i da dolazi do pogoršanja somatske bolesti (psorijaze) u slučaju pojave komorbidne depresije (Lesperance i sar., 1996; Kupfer & Frank, 2003).

Studije praćenja ukazuju da je depresija perzistentnija tokom vremena (duže traje) kada se javlja u komorbiditetu sa psihijatrijskim i somatskim poremećajima nego kada se izolovano javlja (Gaynes i sar., 1999). Ova pojava je naročito izražena kod postojanja komorbiditeta depresije i zloupotrebe ili zavisnosti od alkohola i drugih psihoaktivnih supstanci. Naime, osobe sa depresijom često uzimaju supstance u pokušaju "samomedikacije" uslovljavajući prezistanciju depresije uz pojavu zavisnosti.

Sumiranje svih ovih podataka ukazuje da depresija u komorbiditetu sa drugim oboljenjima uzrokuje značajno teže simptome poremećaja, duže trajanje oboljenja, umanjeње psihosocijalnog funkcionisanja, povišenje učestalosti i dužine trajanja odsustva sa posla i veći suicidalni rizik kod pacijenata.

Terapijske mogućnosti

Planiranje lečenja komorbidnih poremećaja je kompleksno i treba da uzme u obzir specifične podatke o pacijentu (njegove somatske i psihijatrijske dijagnoze, demografske varijable, eventualnu prethodnu terapiju, hereditet, itd.), potom uslove lečenja (hospitalno ili dispanzersko), i na kraju generalnu terapijsku strategiju i oblike lečenja koji stoje na raspolaganju.

U literaturi se predlažu dva strateška pristupa lečenju komorbidnih poremećaja (Clarkin & Kendall, 1992):

1. Ako poremećaj A prethodi poremećaju B i prouzrokuje ga, lečenje treba da se zasniva na terapiji poremećaja A, jer bi to ublažilo i klinička ispoljavanja poremećaja B.
2. Ako se poremećaj A pojavljuje u isto vreme kada i poremećaj B i nezavisno od njega, tada treba istovremeno da se leče oba poremećaja.

Između ova dva pola postoji čitav spektar odnosa između dva komorbidna poremećaja i njihovih terapijskih implikacija a time i terapijskih mogućnosti. Ipak, klinička praksa je ukazala da je najsvrsishodniji plan tretmana komorbidnih poremećaja onaj koji primarno tretira poremećaj koji dominantno negativno utiče na pacijentovo svakodnevno funkcionisanje, odnosno onaj koji mu najviše smeta, bez obzira na hronološki odnos komorbidnih poremećaja.

Do sada je objavljano više kliničkih studija koje su ispitivale odnos komorbiditeta i ishoda tretmana depresije. Kliničke studije, koje su ispitivale uspešnost tretmana pacijenata sa depresijom i psihijatrijskim komorbiditetom, ukazale su da je primena savremenih psihofarmaka i primena strukturisane kognitivno-bihejvioralne terapije dovela do uspešnog završetka tretmana kod većine pacijenata, bez obzira na postojanje komorbiditeta. Pri tome, tretman pacijenata sa depresijom je jednako efikasan bez obzira na postojanje komorbidnih psihijatrijskih poremećaja, a tretman pacijenata sa nekim psihijatrijskim poremećajem jednako je efikasan bez obzira na postojanje komorbidne depresije (Krishnan, 2003; Latas i sar., 2003).

Detaljna analiza nekoliko kliničkih studija koje su pratile bolesnike sa različitim somatskim oboljenjima (kancer, dijabetes, infarkt miokarda, multipla skleroza, HIV) a koji su imali komorbidnu depresiju ukazuje da primena antidepressiva uspešno dovodi do redukcije simptoma depresije a posredno i do boljeg somatskog oporavka (Gill & Hatcher, 2000).

Ipak, rezultate ovakvih studija treba uzeti sa rezervom zbog toga što se u istraživačkom *setting-u* velika pažnja posvećuje postojanju i tretmanu komorbidnih poremećaja. Sa druge strane, u rutinskom kliničkom tretmanu vrlo često dolazi do zanemarivanja postojanja komorbidnog poremećaja (ukoliko pacijent jasno ne iznese problem njegovog postojanja). Pored toga, depresija se vrlo često zanemaruje i neadekvatno tretira kod postojanja i tretmana somatskih oboljenja. Problem neprepoznavanja (zanemarivanja) depresije je naročito prisutan kada simptomi somatske ili druge psihijatrijske bolesti "prepokrivaju" simptome depresije.

Zbog toga je vrlo značajno ukazati na mogućnost pojave komorbidne depresije kod psihijatrijskih i somatskih pacijenata, odnosno ukazati da postoji potreba da se depresija pažljivo eksploriše i adekvatno tretira. Sve ovo uslovljava potrebu za edukacijom svih kliničara (a ne samo psihijatarata) o osnovnim simptomima depresije, njenom kliničkom toku, mogućim posledicama i pravilnom tretmanu.

Sve navedeno uslovalo je da se otvori pitanje: Kako tretirati depresiju kada se javi u komorbiditetu somatskim ili sa drugim psihijatrijskim poremećajima? Prema podacima iz literature (Ballenger, 1999; Gill & Hatcher, 2000; Krishnan, 2003) i prema kliničkom iskustvu čini se da je najbolji izbor primena lekova iz grupe specifičnih inhibitora ponovnog

preuzimanja serotonina (SSRI). Razlog za to leži u: 1. dokazanoj efikasnosti ovih lekova, kako kod pacijenata sa depresijom tako i kod pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima koji su najčešće u komorbiditetu sa depresijom i 2. blažem spektru neželjenih efekata koji se javljaju kod primene ovih lekova u odnosu na lekove iz ostalih grupa antidepresiva (što je naročito značajno kod pacijenata sa somatskim bolestima).

Mogućnosti prevencije

Na kraju, ostaje pitanje koje se vezuje za komorbiditet a odnosi se na moguću prevenciju mentalnih bolesti (depresije). Naime, ako se uzme u obzir da pacijenti sa komorbidnim poremećajima imaju značajno težu kliničku sliku od pacijenata bez komorbiditeta, nameće se dilema da li bi rana detekcija i tretiranje hronološki primarnog poremećaja delovalo protektivno na pojavu komorbidnog, hronološki sekundarnog poremećaja? Odnosno, da li bi prevencija pojave komorbidne depresije, kada se ona javlja kao sekundarni poremećaj, uslovlila i redukciju intenziteta i perzistencije primarnog poremećaja i da li bi redukcija simptoma depresije delovala protektivno u odnosu na pojavu drugog psihijatrijskog ili somatskog oboljenja?

Odgovor na ovo pitanje još uvek nije upotpunjen. Naime, ako bi se uzela u obzir hipoteza da je pojava komorbidnih poremećaja uzrokovana zajedničkim etiološkim faktorima (među kojima i to da je pojava komorbiditeta genetski determinisana), teško se može očekivati da bi ovakva prevencija sprečila pojavu komorbidnih poremećaja/depresije. S druge strane, ako se prihvati hipoteza da primarni poremećaj uslovljava pojavu komorbidnog poremećaja (depresije), onda bi ovakva prevencija, očigledno, bila veoma uspešna u sprečavanju pojave komorbidnog poremećaja (depresije). Kako na ovo pitanje još uvek nije dat definitivan odgovor, postoji nada da će dalja istraživanja, koja bi sve ovo uzela u obzir, dati jasnije odgovore po pitanju kompleksnog fenomena komorbiditeta psihijatrijskih poremećaja.

LITERATURA

1. Ballenger JC. (1999): Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*; 60: Suppl 22: 29-34.
2. Clarkin, J.F., Kendall, P.C. (1992): Comorbidity and treatment planning: Summary and future directions, *J Consult Clin Psychol.* 60;6:904-908.
3. Feinstein A.R. (1970): The pre-therapeutic classification of the comorbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Disease.* 23:455-486.
4. Gaynes BN, Magruder KM, Burns Bji sar. (1999): Does a coexisting anxiety disorder predict persistence of depressive illness in primary care patients with major depression? *Gen Hosp Psychiatry* 21(3): 158–167.
5. Gill D, Hatcher S (2000): Antidepressants for depression in medical illness. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD001312.
6. Kaufman J, Charney D. (2000): Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety*; 12: Suppl 1: 69-76.

7. Kessler R.C, Chiu W.T., Demler O., Walters E.E. (2005): Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 62:617-627.
8. Kessler R.C. (2001): Comorbidity of depression and anxiety disorders. U knjizi Montgomery, S.A., den Boer, J.A (ur): *SSRIs in depression and anxiety*. John Wiley and Sons, Chester, England.
9. Krishnan R.R. (2003): Comorbidity and Depression Treatment. *Biol Psychiatry*. 53:701–706.
10. Kupfer DJ, Frank E. (2003): Comorbidity in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 108 (Suppl. 418):57–60.
11. Latas M., Starčević V. (1998): Komorbiditet između psihijatrijskih poremećaja - teorijska razmatranja. *Psihijatrija Danas*. 30/1:127-136.
12. Latas M., Starčević V., Trajković G. (2003): Uticaj komorbidne depresije na ishod tretmana paničnog poremećaja i agorafobije. *Psihijatrija danas*. 35/1-2:43-56.
13. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M. (1996): Major depression before and after myocardial infarction. Its nature and consequences. *Psychosom Med*. 58:99–110.
14. Pelissolo, A., Lepine, J.P. (2001): Epidemiology of depression and anxiety disorders. U knjizi Montgomery, S.A., den Boer, J.A (ur): *SSRIs in depression and anxiety*. John Wiley and Sons, Chester, England.
15. Robertson M.M., Katona C.L.E. eds. (1997): *Depression and Physical Illness*. New York, NY: John Wiley & Sons.
16. Zimmerman M. Chelminski I. McDermut W. (2003): Major Depressive disorder and Axis I Comorbidity. *J Clin Psychiatry*. 63:187-193.

TERAPIJA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

*Aleksandar Damjanović, Maja Ivković, Vladimir R. Paunović,
Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd*

Adresa autora:

*Ass.dr Aleksandar Damjanović, dr sci med., Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Pasterova 2,
11000 Beograd, Srbija i Crna Gora, tel. 011 2642 983*

TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDER

*Aleksandar Damjanović, Maja Ivković, Vladimir R. Paunović,
Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade*

Authors adress:

*Aleksandar Damjanović, MD, PhD, Assist. Prof., Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia,
Pasterova 2, 11000 Belgrade, Serbia & Montenegro, tel. 011 2642 983*

SAŽETAK

Savremena terapija depresivnog poremećaja obuhvata postavljanje jasnih ciljeva lečenja, procenu i tretman komorbidnih oboljenja, procenu suicidalnog rizika, uspostavljanje terapijskog saveza, razmatranje adekvatne psihoterapijske procedure, primenu odgovarajuće farmakoterapije, praćenje toka i ishoda lečenja kao i procenu terapije održavanja. Primena adekvatnog psihofarmakološkog tretmana predstavlja centralni deo terapijskog procesa depresivnih a izbor odgovarajućeg leka zasniva se na proceni njegove efikasnosti, podnošljivosti i sigurnosti primene. U radu su date opšte preporuke u pogledu izbora i načina primene antidepressivne terapije.

Gljučne reči: depresivni poremećaj, antidepressivi, psihoterapija, terapija održavanja

ABSTRACT

Contemporary depressive disorder treatment includes determination of clear therapeutic aims, evaluation and treatment of comorbide medical conditions, suicidal risk evaluation, building therapeutic alliance, consideration of adequate psychotherapeutic procedure, pharmacotherapy, monitoring, outcome evaluation and maintenance therapy. Adequate psychopharmacological treatment is a central part of therapeutic process for depressive disorder. First choice medication is based on its efficacy, tolerability and safety. General recommendation for application of antidepressive therapy is reviewed in the article

Key words: depressive disorder, antidepressants, psychotherapy, maintenance therapy

Savremeni pristup lečenju depresivnog poremećaja zasniva se na nekoliko osnovnih principa, prikazanih u Tabeli 1.

Lečenje depresivnog poremećaja po pravilu započinje od prvog susreta sa pacijentom, zajedničkim **sagledavanjem ciljeva lečenja** i utvrđivanjem strategije za njihovo postizanje. S obzirom na hroničnu prirodu i rekurentni tok oboljenja, cilj lečenja ne bi trebalo da bude samo uspostavljanje remisije, već i prevencija relapsa kao i uspostavljanje zadovoljavajućeg kvaliteta života, često ozbiljno narušenog kod depresivnih pacijenata [1]. U tom smislu razlikujemo dve faze lečenja depresivnog poremećaja – akutnu fazu i fazu održavanja, svaku sa specifičnim ciljem i aktivnostima.

Postavljanje jasnih ciljeva lečenja
Procena i tretman komorbidnih somatskih i neuroloških stanja
Procena suicidalnog rizika
Uspostavljanje terapijskog saveza
Razmatranje adekvatne psihoterapijske procedure
Primena odgovorajuće farmakoterapije
Praćenje toka i ishoda lečenja
Procena terapije održavanja

Tabela 1.
Principi tretmana
depresivnog poremećaja

Akutna faza lečenja obično traje 6-12 nedelja i treba da obezbedi povlačenje simptoma i povratak pacijenta na premorbidni nivo funkcionisanja. Odvija se u ambulantnim ili stacionarnim uslovima zavisno od težine kliničke slike, suicidalnog rizika, potrebe za potporom medicinskog osoblja i nivoa podrške u pacijentovom socijalnom miljeu.

Faza terapije održavanja započinje posle uspostavljanja stabilne remisije i traje 6 meseci ili duže, zavisno od broja recidiva. Ova faza ima svrhu da obezbedi prevenciju relapsa i omogući adekvatnu inserciju pacijenta u socio-profesionalni matriks i izvodi se u ambulantnim uslovima.

Pre samog izbora odgovarajuće terapije, potrebno je sagledati depresivnog pacijenta u celini, što podrazumeva i **procenu neuroloških i somatskih komorbidnih oboljenja** koja mogu biti praćena depresivnom simptomatologijom. Među takvim stanjima najčešća su: cerebrovaskularni insult, cerebralna trauma, Alchajmerova bolest, epilepsija, Parkinsonova bolest, kao i niz endokrinih (Kušingova bolest, Adisonova bolest, nedostatak vitamina), sistemskih (reumatoidni artritis, sistemski lupus, temporalni arteritis), infektivnih (virusne i bakterijske infekcije) i drugih poremećaja (HIV, tumori, kardiopulmonalna oboljenja, porfirija, postoperativna stanja, itd.) [2,3]. Utvrđivanje komorbidnih stanja posebno je značajno u pogledu izbora adekvatne farmakoterapije, o čemu će biti više reči kasnije.

Takođe, prisustvo **suicidalnog rizika** kod depresivnog pacijenta značajno određuje način i vrstu lečenja. Procena rizika od suicida neophodna je u svim fazama lečenja. Paradoksalno, rizik od suicida može da raste sa dobrim odgovorom na terapiju, zbog povećanja energije koja pacijentu nedostaje u fazi akutne egzacerbacije da bi realizovao suicidalnu nameru. Rizik od suicida veći je kod istorije prethodnih pokušaja, porodične istorije depresije i suicida, visoke impulsivnosti, agitacije, zloupotrebe psihoaktivnih supstanci kao i nekih demografskih karakteristika kao što su muški pol, adolescencija, gerijatrijska populacija, nezaposlenost i nedostatak socijalne podrške [4,5]. Suicidalni rizik zahteva ozbiljno i konzistentno farmakološko lečenje, najčešće u bolničkim uslovima.

Primena i uspeh bilo koje terapije u velikoj meri zavisi od toga da li postoji **terapijski savez** između pacijenta i lekara. Uspostavljanje terapijskog saveza podrazumeva stvaranje

klime poverenja i zajedništva u okviru procesa lečenja. Sa tim ciljem, pacijenta ohrabrujemo na diskusiju o prirodi i uzrocima njegove bolesti, simptomoma, mogućnostima lečenja, mogućim neželjenim efektima, očekivanjima i zabludama [6]. Upoznavanje sopstvene bolesti i preuzimanje aktivne, partnerske uloge u lečenju obezbeđuje bolju saradnju i komplijansu u tretmanu.

Podržavanje pacijenta u svim fazama lečenja sastavni je deo terapijskog procesa i pripada suportivnim **psihoterapijskim tehnikama**. Sem toga, psihoterapija depresivnog poremećaja obuhvata niz različitih pristupa, kako dinamskih tako i kognitivno-bihejvioralnih i interpersonalnih. Primena specifične psihoterapijske tehnike zahteva adekvatnu edukaciju terapeuta kao i individualnu procenu svakog pacijenta. Savremena istraživanja pokazuju da kognitivno-bihejvioralna terapija, interpersonalna psihoterapija kao i terapija rešavanja problema, u sadejstvu sa antidepresivima, daju najbolje rezultate u tretmanu depresivnih pacijenata [7,8].

Primena adekvatnog **psihofarmakološkog tretmana** predstavlja centralni deo terapijskog procesa depresivnih. Savremenom kliničaru stoji na raspolaganju široka paleta različitih grupa antidepresiva a izbor odgovarajućeg leka zasniva se na proceni njegove efikasnosti, podnošljivosti i sigurnosti primene [9]. Navešćemo karakteristike nekoliko grupa antidepresiva koji su dostupni u većini zemalja.

Triciklični antidepresivi (TCA) (*amitriptilin, klomipramin, imipramin*) spadaju među najstarije preparate iz ove grupe farmaka sa dokazanom efikasnošću u terapiji depresivnih stanja. Pripadaju grupi sedativnih antidepresiva i pogodni su u tretmanu agitovanih depresija [10]. Farmakodinamski profil TCA odlikuje multiplo dejstvo u odnosu na noradrenergičke, serotonergičke, holinergičke, alfa adrenergičke i histaminska H1 receptore [11]. Blokada ovih receptora, sem željenih, uzrokuje brojna neželjena dejstva od čega su antiholinergički i kardiovaskularni efekti najčešći (Tabela 2.). Uprkos tome, lekovi iz ove grupe imaju svoje mesto u terapiji teških depresivnih epizoda pa je tako klomipramin najčešće korišćeni antidepresiv u tretmanu hospitalizovanih depresivnih pacijenata u Evropi [12].

Reverzibilni inhibitori monoamino oksidaze (RIMA) (*moklobemid*) pripadaju grupi aktivirajućih antidepresiva i pogodni su u tretmanu atipičnih depresija, depresija starijih osoba, kao i kod rezistentnih oblika oboljenja [13]. Antidepresivni efekat zasniva se na reverzibilnoj inhibiciji enzima koji razgrađuje kateholamine. Najčešći neželjeni efekti su slabost i ortostatska hipotenzija i dozno su zavisni [14] (Tabela 2.). Često se javljaju i nesаница, glavobolja i uznemirenost. Neželjeni efekti posebno su izraženi kod interakcija sa hranom koja sadrži tiramin. Moklobemid je jedini RIMA preparat prisutan na našem tržištu.

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) (*citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin*) predstavljaju efikasne antidepresive novije generacije, posebno u tretmanu depresije komorbidne sa somatskim oboljenjima [15]. Mehanizam dejstva zasniva se na blokadi ponovnog preuzimanja serotonina, čime se povećava intrasynaptička koncentracija ovog indolamina. Ne ispoljavaju efekte na druge receptorske sisteme što je i osnova bezbedne primene kod niza komorbidnih stanja. Sertralin predstavlja bezbednu i efikasnu terapiju u tretmanu depresije kod pacijenata sa infarktom miokarda kao i

Lek	Najčešći neželjeni efekti
TCA	
Amitriptilin	Sedacija, sušenje usta, porast težine
Klomipramin	Hipotenzija, tahikardija, sušenje usta
Imipramin	Sušenje usta, hipotenzija, sedacija
RIMA	
Moklobemid	Nesanica, uznemirenost, glavobolja
SSRI	
Citalopram	Sedacija, tremor
Escitalopram	Znojenje, glavobolja, seksualni poremećaji
Fluoksetin	Seksualni poremećaji, sedacija, sušenje usta
Fluvoksamin	Mučnina, seksualni poremećaji, sušenje usta
Paroksetin	Seksualni poremećaji, sedacija, znojenje
Sertralin	Mučnina, sedacija, seksualni poremećaji
SNRI	
Reboksetin	Nesanica, sušenje usta, retencija urina
ANTIDEPRESIVI SA DUALNOM AKTIVNOŠĆU	
Bupropion	Insomnija, konstipacija, znojenje
Mirtazapin	Sedacija, sušenje usta, porast težine
Trazodon	Sedacija, astenija, sušenje usta
Venlafaksin	Mučnina, seksualni poremećaji, sedacija

Tabela 2.
Neželjena
dejstva
antidepresiva

prateće depresije kod cerebrovaskularnih insulta [16]. Neželjeni efekti (nesanica, glavobolja, mučnina) retki su, blagi i prolazni [17] (Tabela 2.). Sistem doziranja jednostavan je i svodi se na jednokratne dnevne doze (Tabela 3.).

Selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina (SNRI) (reboksetin) pripadaju grupi aktivirajućih antidepresiva i pogodni su u terapiji depresije kod starijih osoba, posebno depresije udružene sa Parkinsonovom bolešću. Mehanizam dejstva podrazumeva stimulaciju noradrenergičke transmisije bez efekta na dopaminergički, serotonergički, histaminergički i adrenergički sistem. Blagi antiholinergički neželjeni efekti dozno su zavisni i prolazni (Tabela 2.).

Antidepresivi sa dvojnog aktivnošću pripadaju novijoj generaciji farmaka. Mehanizam dejstva razlikuje se od preparata do preparata, pa tako *venlafaksin* i *duloksetin* istovremeno inhibiraju preuzimanje serotonina i noradrenalina [18], dok *mirtazapin* deluje na oba

Lek	Početna doza (mg/dan)	Uobičajena doza (mg/dan)
TCA		
Amitriptilin	25-50	75-200
Klomipramin	75	150-300
Imipramin	50-75	100-250
RIMA		
Moklobemid	150	450
SSRI		
Citalopram	10-20	20-40
Escitalopram	10	10-20
Fluoksetin	10-20	20-40
Fluvoksamin	50-100	150-200
Paroksetin	10-20	20-40
Sertralin	50	50-100
SNRI		
Reboksetin	2-4	4-8
ANTIDEPRESIVI SA DUALNOM AKTIVNOŠĆU		
Venlafaksin	37.5-75	112.5-225
Mirtazapin	30	30-45
Trazodon	150-200	300-400
Bupropion	75	150-300

Tabela 3.
Doziranje
pojedinih
antidepresiva

sistema indirektno posredstvom noradrenergičkih mehanizama [19]. *Trazodon* ispoljava slabiji efekat na noradrenergički sistem kao i umerenu transportersku blokadu serotonina [20]. *Nefazodon*, lek sličnog mehanizma dejstva, izbačen je iz upotrebe 2003. godine zbog učestalih izveštaja o hepatotoksičnosti [21]. *Bupropion* utiče na aktivnost dopaminergičkog i noradrenergičkog sistema [20]. Ovu grupu lekova odlikuje efikasnost uporediva sa TCA uz daleko manje neželjenih efekata. Ređe se javljaju sedacija i gastrointestinalne smetnje, koji su blagi i prolazni (Tabela 2.).

Opšta preporuka za izbor antidepresiva je da prva linija terapije treba da budu SSRI kao i antidepresivi sa dvojnomo aktivnošću zbog izuzetno malo neželjenih efekata što im daje prednost u odnosu na TCA i RIMA [22]. TCA, posebno klomipramin, imaju prednost kod težih formi depresivnog poremećaja tretiranih u hospitalnim uslovima uz neophodnu procenu sigurnosti i podnošljivosti. Atipične depresije kao i rezistentne forme preporučljivo

je tretirati moklobemidom. Lek izbora u terapiji depresivnog poremećaja sa komorbidnim kardio- i cerebrovaskularnim oboljenjima je sertralin. Distimija, odnosno hronični depresivni poremećaj sa tegobama slabijeg intenziteta, tretira se slično drugim oblicima depresivnog poremećaja, sem što je neophodno duže lečenje višim dozama preparata. Osnovnu terapiju depresivne faze bipolarnog afektivnog poremećaja čini stabilizator raspoloženja (lamotrigin, valproat, litijum) uz dodatak antidepresiva u kraćem trajanju (3-4 nedelje) [23].

Preporuke u pogledu doziranja za većinu antidepresiva svode se na popstepeno povećavanje doze do pune terapijske doze. Iz ovog pravila izuzeti su SSRI kod kojih je početna doza obično i efektivna doza. Pregled početnih i uobičajenih doza pojedinih antidepresiva prikazan je u Tabeli 3.

Lečenje depresivnog poremećaja zahteva uredno **praćenje toka i ishoda terapije**. U početnoj fazi terapije neophodno je češće procenjivati stanje pacijenta (jednom do dvaput nedeljno). U kasnijim fazama tretmana, u zavisnosti od individualnih specifičnosti svakog pacijenta, kontrole se obično redukuju na mesečne preglede. Pojedini pacijenti pokazuju dobar odgovor na terapiju već tokom prve 2 do 4 nedelje, većina tokom 6 do 8 nedelja, dok se potpuna remisija simptoma očekuje nakon 8 do 12 nedelja lečenja [23]. Ipak, do potpunog oporavka do nivoa premorbidnog funkcionisanja često je neophodan znatno duži vremenski period. Ukoliko ne dođe do terapijskog odgovora posle 4 nedelje tretmana, indikovana je promena terapijske strategije (npr. povećanje doze). Ako ni posle 6 nedelja primene punih terapijskih doza ne dođe do poboljšanja, potrebno je promeniti lek i odabrati preparat iz druge grupe antidepresiva.

Odgovor na terapiju procenjuje se najčešće primenom odgovarajućih skala kliničke procene težine simptoma depresije. Dobrim odgovorom na terapiju uobičajeno smatra se smanjenje zbira od 50% ili više u odnosu na početni, dok je remisija definisana smanjenjem zbira do nivoa normalnog (nedepresivnog) raspona na diferentnoj skali. Za procenu težine simptoma depresije koriste se najčešće Hamiltonova i Montgomeri-Ašbergova skala [17].

Terapija održavanja je od izuzetnog značaja u prevenciji depresivnog relapsa. Kod pacijenata sa jednom depresivnom epizodom rizik od relapsa dva puta je veći tokom prve godine remisije u odnosu na sledeću godinu [15]. Kod pacijenata sa dve ili više ponovljenih epizoda rizik od relapsa progresivno raste sa svakom novom epizodom [16]. Nedovoljno zalečena depresija utiče na stopu hroniciteta i suicida, kao i na pogoršanje kvaliteta života depresivnih pacijenata. Stoga se preporučuje da svi pacijenti nastave antidepresivnu terapiju najmanje 6 meseci nakon uspostavljanja pune remisije [23]. Pacijenti sa značajnim faktorima rizika (učestale epizode, hronične epizode, teške depresivne epizode, rezistentne epizode, starija životna dob) zahtevaju znatno duži period terapije održavanja što kod pojedinih znači i doživotni tretman [23].

Psihoedukacija pacijenata u fazi terapije održavanja vrlo je značajna i treba je usmeriti na prepoznavanje ranih simptoma relapsa ili ponovljene depresivne epizode, kao i na neophodnost redovnog uzimanja propisane terapije.

Obustavljanje antidepresivne terapije treba da bude postepeno, smanjivanjem doza u dužem vremenskom periodu do potpunog ukidanja. Time se izbegava tzv. sindrom

diskontinuacije kada može doći do naglog povratka simptoma depresije. SSRI u tom pogledu imaju izvesnu prednost u odnosu na druge grupe antidepresiva.

LITERATURA

1. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1994; 272: 293-9
2. McCullough JP. *Treatment of Chronic Depression*. New York: Guilford Press, 2000.
3. Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:59-72.
4. Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 1166-74.
5. Thase ME. Treatment of severe depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (Suppl. 1): 17-25
6. Healy D. *The antidepressant Era*. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1997.
7. Nutt DJ, Glue P. Clinical pharmacology of anxiolytics and antidepressants: a psychopharmacological perspective. In: File S (ed.) *Psychopharmacology of Anxiolytics and Antidepressants*. New York: Pergamon Press, 1991, pp 1-28.
8. Bauer M, Whybrow PC, Angst J et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 1. Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 69-86.
9. Paunović VR. Spekter antidepresiva za savremenu kliničku praksu. *Psihijatrija danas* (Suppl 1) 2000; 32: 5-16.
10. Bauer M, Whybrow PC, Angst J et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2. Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 69-86.
11. Nian PT, Berger J. Symptomatic and syndromal anxiety and depression. *Depress Anxiety* 2001; 14:79-85.
12. Rotschild AJ. Challenges in the treatment of depression with psychotic features. *Biol Psychiatry* 2003;53:680-90.
13. Kennedy SH, Eisfeld BS, Meyer JH, Bagby RM. Antidepressants in clinical practice: limitations of assessment methods and drug response. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 105-14.
14. Dewan MJ, Anand VS. Evaluating the tolerability of the newer antidepressants. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 96-101.
15. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 234-41.
16. Dewan MJ, Anand VS. Evaluating the tolerability of the newer antidepressants. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 96-101.
17. Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side-effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ* 2002; 325 (7371): 991.

18. Gregorian RS, Golden KA, Bache A et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1577-89.
19. Trivedi M. Algorithms in clinical psychiatry: a stepped approach toward the path to recovery. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36 (Suppl. 2): 142-9.
20. Williams JW, Barret J, Oxman T et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000; 284: 1519-26.
21. Enns M, Swenson JR, McIntyre RS et al. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VII. Comorbidity. *Can J Psychiatry* 2001; 46 (Suppl.): 79S-92S.
22. Jašović-Gašić M. , Damjanović A. , Miljević Č, Marić N. Antidepresivi- Priručnik za kliničku praksu. KCS Niš, 2000.
23. Paunović, V.R. (urednik) Depresija-Nacionalni vodič, Republička komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. 2004.

FORENZIČKI ASPEKTI DEPRESIJE

Aleksandar A. Jovanović,

Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Doc. dr Aleksandar A. Jovanović, dr sci med., Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija i Crna Gora

e mail - shrinks@EUnet.yu

FORENSIC ASPECTS OF DEPRESSION

Aleksandar A. Jovanović,

Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Authors address:

Aleksandar A. Jovanović, MD, PhD, Assoc. Prof., Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Pasterova 2, 11000 Belgrade, Serbia & Montenegro

e mail - shrinks@EUnet.yu

SAŽETAK

Ovaj rad se bavi krivično-pravnim i građansko-pravnim aspektima depresije (depresijskog poremećaja raspoloženja). Depresiju u krivičnom kontekstu srećemo u slučajevima, altruističkog ubistva, čedomorstva, samoubistva ili proširenog samoubistva te saobačajnim deliktima koji proističu iz suicidalnog ponašanja ili zloupotrebe psihoaktivnih supstanci kao čestog komorbiditeta depresije, dok u građansko pravnom smislu dolaze u obzir radni sporovi zbog propusta u službi i nesposobnosti za rad, te građanski sporovi u vezi neimovinske štete, poslovne, kontraktualne i testamentalne sposobnosti.

Ključne reči: depresija, forenzički aspekti, krivično pravo, građansko pravo

ABSTRACT

This paper deals with the legal aspects of depression. In criminal law depression is relevant in the context of altruistic homicide, infanticide, suicide or extended suicide as well as in traffic accidents due to suicidal behavior or psychoactive substances disorders which are common comorbidity of depression; in civil law relevant are psychiatric disability determinations, personal injury litigations, guardianship, contractual and testamental capacity.

Key words: depression, forensic aspects, criminal law, civil law.

UVOD

Kod osoba sa poremećajem duševnog zdravlja iz kruga depresije, tj. depresijskog poremećaja raspoloženja, dolazi do izmena ne samo u sferi intimnog tona osećanja nego i ostalih psihičkih funkcija, od kojih su forenzički relevantne, pre svega, rasudjivanje i volja što ovim poremećajima, zavisno od sadržaja i težine kliničke slike, daje i određeni krivično-pravni i građansko pravni značaj [1].

Ono što, takodje, opredeljuje forenzički značaj depresije je i njen tok, koji je najčešće periodičan, (*privremen i povremen*) kada se periodi pogoršanja smenjuju sa periodima

relativno dobrog psihičkog funkcionisanja. Samim tim, psihičke sposobnosti obolele osobe od značaja za određena pravna pitanja moraju se procenjivati u odnosu na fazu poremećaja, tj. da li se konkretna sposobnost procenjuje za period ispoljenog poremećaja ili odsustva bolesnih fenomena [2,3].

KRIVIČNO-PRAVNI ASPEKTI

Za razliku od maničnih, kod depresivnih bolesnika nije uobičajeno nasilno ponašanje prema okolini i vršenje krivičnih dela uopšte, zbog kliničkih svojstava ovih poremećaja [4, 5]. Dakle, ne treba očekivati da osobe sa klinički manifestnom depresijom počine krivična dela kao što su krađe, razbojništva, nasilje ili seksualni delikti. Međutim, u forenzičkoj praksi poznati su fenomeni altruističkog ubistva, čedomorstva i suicida koji su tesno povezani sa ispoljavanjem najtežih formi depresije i, s obzirom na forenzičke implikacije, oni će ovde posebno biti razmotreni.

Altruističko ubistvo

U stanjima izrazito pesimističkog sagledavanja realnosti pod dejstvom sumanutih depresivnih ideja, kao i predviđanja teške i mučne budućnosti za svoje bližnje (*najčešće, članove porodice kojima "predstoje propast, beda, glad i patnje"*), oboleli od depresije se nekada odlučuju za njihovo „spasonosno“ ubistvo, što će ih zaštititi od svih teškoća i muka koje im „predstoje“. Zbog svojevrsnog oblika „milosrdja“ koje ispoljavaju, naravno na bolesnoj osnovi, u literaturi se ova ubistva označavaju kao „altruistička ubistva“ [6].

Čedomorstvo

Naš Krivični zakon posebno izdvaja akt čedomorstva precizirajući „Mati koja liši života svoje dete za vreme porodjaja ili neposredno posle porodjaja dok traje poremećaj što ga je izazvao porodjaj kazniće se zatvorom od tri meseca do tri godine“. Prema navedenom tekstu Zakona jasno je da se radi o kriminalnoj radnji u kojoj je novorodjenče objekt, a majka-porodilja subjekt radnje. Čedomorstvo je dakle akt kojim majka porodilja ubija svoje tek rodjeno, živo novorodjenče. To, takodje, znači da u pravnom postupku treba prvo sudsko-medicinskom ekspertizom utvrditi da li je dete bilo živo rodjeno ili ne, a tek zatim, sudskopsihijatijskim i psihološkim ispitivanjem utvrditi psihičko stanje majke, počinioca krivičnog dela, te njenu sposobnost za rasudjivanje i slobodnu volju u vreme izvršenja krivičnog dela koje joj se stavlja na teret. Psihički poremećaji koji se opisuju u vreme počinjeng infanticida najčešće su mentalna zaostalost i akutna psihoza sa sumanutim depresivnim idejama propasti i nihilizma [7].

Suicid

Naziv samoubistvo koristimo za sve slučajeve smrti koje su direktna i indirektna posledica pozitivnog ili negativnog čina same žrtve koja zna kakva će biti posledica tog čina [8]. Poznato je da je kod skoro polovine izvršenih i pokušanih suicida postojala prethodno klinički ispoljena depresija periodičnog ili hroničnog toka. Najčešće se radi o pogoršanju

depresivne faze afektivne bolesti ili početnom stadijumu shizofrenije, ali ne treba gubiti iz vida ni rezultate istraživanja koji (*u 11 do 51 posto izvršenih suicida*) ukazuju na suicidogeni značaj nepsihijarijskih, tj. somatskih i neuroloških bolesti. Ovde od neuroloških bolesti dolaze u obzir pre svega, epilepsija, Huntingtonova horeja, multipla skleroza, demencija i organski duševni poremećaji posle povrede glave, a od somatskih, rak i endokrini poremećaji [9].

Većina suicidologa je potvrdila da se pre samoubistva kod suicidalne osobe razvija psihička kriza tj. presuicidalni sindrom koji u sebi sadrži i verbalne i neverbalne signale u smislu skretanja pažnje na sebe zbog suicidalne, odnosno životne ugroženosti i predstavlja jedno od najurgentnijih stanja u psihijatriji i medicini uopšte, koje otvara pitanje etičke i stručne odgovornosti zdravstvenog osoblja. [10,11,12].

Krivično pravni aspekti sindroma suicida (*prema pravnom odredjenju, samoubistvo predstavlja »namerno oduzimanja sopstvenog života u uračunljivom stanju«*) najneposrednije su povezani pre svega sa odredbama u Članu 126. i 127. Krivičnog zakona Republike Srbije koji se odnose na nesavesno lečenje i neukazivanje lekarske pomoći [13].

Prema Čl. 126 Krivičnog zakona Republike Srbije koji sankcioniše nesavesno lečenje bolesnika: "Lekar koji pri pružanju lekarske pomoći primeni očigledno nepodobno sredstvo ili očigledno nepodoban način lečenja, ili ne primeni odgovarajuće higijenske mere ili uopšte nesavesno postupa i time prouzrokuje pogoršanje zdravstvenog stanja nekog lica kazniće se zatvorom." Dakle, za pravnu kvalifikaciju ovog dela, neophodno je naknadnom medicinskom ekspertizom utvrditi postojanje veze između nesavesnog postupka zdravstvenog radnika prema bolesniku (*u šta svakako spada i nepravovremeno ukazivanje lekarske pomoći*) i nastalih posledica, tj. pogoršanja depresije sa suicidalnim ishodom. Krivična odgovornost postoji samo u slučaju ako je do pogoršanja zdravstvenog stanja pacijenta došlo usled bilo kog vida nesavesnosti, te bez obzira da li nesavesnost nastupa umišljajno ili iz nehata, u vreme ili van radnog vremena. Psihološke autopsije [14] koje se bave analizom anamnestičkih podataka dobijenih od članova porodice, prijatelja, kolega na poslu kao i postojeće medicinske dokumentacije dragocen su uvid u motivaciju počinitelja suicida, ali nas i upozoravaju da u većini slučajeva izostaje adekvatna antidepresivna terapija.

U Članu 127. Krivičnog zakona Republike Srbije koji se odnosi na neukazivanje lekarske pomoći stoji: "Lekar koji protivno svojoj lekarskoj dužnosti odbije da ukaže lekarsku pomoć bolesniku koji se nalazi u neposrednoj opasnosti za život, kazniće se zatvorom do pet godina." Kod krivične odgovornosti lekara za neukazivanje pomoći, kao uslov za krivično delo je neophodno da se bolesnik u momentu traženja lekarske pomoći nalazio u neposrednoj opasnosti po život, da se lekar nije odazvao pozivu i da je usled neukazivanja lekarske pomoći došlo do pogoršanja zdravstvenog stanja. Za lekara je, dakle, od primarne važnosti da se što pre odazove pozivu i izvrši neposredni pregled, jer bez toga on ne može da zaključi da li je život bolesnika u neposrednoj opasnosti ili nije. S druge strane, krivična odgovornost po ovom članu se isključuje kada lekar ne ukaže pomoć, a naknadna sudskomedicinska ekspertiza dodje do nesumnjivog zaključka da bi smrt bezuslovno nastupila bez obzira na ukazivanje ili neukazivanje pomoći. Opravdanje ovakve formualcije čl. 127. KZ leži u mogućnosti zloupotrebe pojedinih bolesnika da za svaku sitnicu i nepotrebno zahtevaju hitnu lekarsku

pomoć. Isto tako je vrlo često objektivno teško utvrditi način, kako će lekar postupiti ako je od njega istovremeno zahtevana pomoć od više bolesnika, i kojem od njih lekar prvom mora da ukaže pomoć. Relevantna pitanja možda je nemoguće rešiti pravnim normama, zbog čega se ona prepuštaju savesti lekara i njegovoj slobodnoj oceni, kojem će bolesniku dati prednost pri ukazivanju pomoći. U sudskoj praksi preovladjuje stav da za sudski postupak protiv lekara ili ustanove ima osnova kada se može dokazati: da je suicidalni čin mogao da se predvidi, odnosno i da je mogao da se spreči.

U vezi fenomena suicidalnosti, s obzirom na njegov forenzički značaj, ovde je korisno dati još nekoliko napomena.

Prvo, ukoliko lekar svojim stavom navodi na samoubistvo ili svojom intervencijom pomaže pri istom, može da ga snadje optužba zbog krivičnog dela navodjenja na samoubistvo i pomoći pri samoubistvu. Dalje, i sama osoba koja pokuša samoubistvo ali preživi, može biti optužena za krivično delo (*zbog delikatnosti problema navodimo nekoliko primera*). Na primer, ako jedan ili oba partnera pri pokušaju dvostrukog samoubistva prežive, može da se postavi pitanje inicijatora zajedničkog čina, pri čemu inicijatora može da snadje optužba zbog krivičnog dela navodjenja na samoubistvo i pomoći pri samoubistvu, odnosno optužba zbog ubistva. Za ubistvo će morati da odgovara i počinitelac dela proširenog samoubistva ako sam preživi, a pri tom povede u smrt i druge bliske osobe, a da one ne znaju u čemu je reč, niti su sa tim sporazumne (*primer: majka se utopi ponevši dete sa sobom*), ili ako ubije jednu ili više osoba, koje nisu imale nikavu želju da umru, a zatim izvrši neuspelo samoubistvo (*smatra se da je fenomen »homicid-suicid« prisutan u oko 5 procenata svih homicida, a u skoro svim slučajevima se radi o bračnim odnosno ljubavnim relacijama*) [15]. Razmotrimo još neke situacije u kojima čovek koji namerava da izvrši samoubistvo, može da počini krivično delo: na primer, krivično delo teške telesne povrede iz nehata, ako prilikom skoka s visine sam preživi, ali povredi druge; zatim, izazivanje opšte opasnosti, na primer, pri pokušaju da izvrši samoubistvo podmetanjem požara; na kraju, teško krivično delo protiv bezbednosti javnog saobraćaja ako se osoba koja pokušava samoubistvo na ulici baci pred vozilo i izazove saobraćajni udes.

Zadaci psihijatra na sudu u vezi krivično-pravnih implikacija depresije se odnose na procenu uračunljivosti (*sposobnost za rasudjivanje i slobodnu volju u vreme izvršenja krivičnog dela*), procesnu sposobnost (*sposobnost da se učestvuje u sudskom postupku*) i eventualnu primenu mera bezbednosti medicinskog karaktera (*obavezno psihijatrijsko lečenje i čuvanje u zdravstvenoj ustanovi, obavezno psihijatrijsko lečenje na slobodi, eventualno i obavezno lečenja alkoholičara i narkomana*) počinitelja krivičnih dela. [16]. Znatno redje se ovi poremećaji sagledavaju i sa stanovišta procesne sposobnosti, tj. sposobnosti za svedočenje, depresivnih žrtava krivičnih delikata.

Za krivična dela izvršena u stanjima afektivnih poremećaja, teškog stepena i psihotičnog kvaliteta, najčešće postoji bitno smanjena uračunljivost ili neuračunljivost. Ukoliko je delo izvršila osoba sa lakim ili umerenim afektivnim poremećajem nepsihotičnog kvaliteta, uračunljivost može biti smanjena, ali ne i bitno ili potpuno očuvana, što zavisi od individualnih okolnosti, kao i uticaja situacionih, viktimoloških i drugih faktora.

U fazama remisije, tj. odsustva fenomena poremećaja („slobodni intervali“) sposobnost shvatanja značaja dela i upravljanja postupcima (*uračunljivost*) su uglavnom očuvane. Međutim, u ovim situacijama je neophodno sagledati ličnost izvršioca, trajnost poremećaja i eventualne posledice hroniciteta, kao i druge činioce značajne u proceni uračunljivosti.

Pitanje procesne sposobnosti relevantno je ne samo u krivičnim nego i u parničnim predmetima. Depresivni bolesnik je po pravilu procesno nesposoban u vreme teških pogoršanja svoje bolesti (*major depresija sa ili bez psihotičnosti*), a procesna sposobnost je diskutabilna i u periodima nepotpune remisije odnosno incipijentnoj fazi bolesti. Neretko se dešava da sudski proces naglo dovede do pogoršanja bolesti, a psihijatar koji se prethodno pozitivno izjasnio o procesnoj sposobnosti imenovanog bude tužen u građanskoj parnici za nematerijalnu štetu, te o tome treba posebno voditi računa.

U stanju teške depresije, posebno psihotičnog kvaliteta, postoji nezainteresovanost i bezvoljnost, submisivnost, otudjenje od realnosti, pa ovakvo stanje može biti zloupotrebjeno na različite načine od strane okoline, tako da osobe sa afektivnim poremećajem postaju žrtve krivičnih dela (*neumesni uticaj kod sačinjavanja štetnih ugovora, prevare, navodjenje na samoubistvo i sl.*) što im daje specifičan viktimološki značaj [17]. Osim toga, kod seksualnih delikata može se postaviti pitanje da li su depresivni bolesnici „nemoćna lica“, što je od značaja za kvalifikaciju delikta. Njihova sposobnost valjanog i potpunog otpora dovodi se na sudu u pitanje i na veštacima sudsko-psihijatrijske struke je da procene u kom stepenu je postojeće stanje uticalo na umanj enje ovih sposobnosti.

GRAĐANSKO-PРАВNI ASPEKT

Dosadašnja istraživanja nedvosmisleno ukazuju da depresija predstavlja „milenijumski problem“ kao uzrok radne onesposobljenosti, i sledstveno, čest osnov radnih sporova koji se vode pred sudovima kod nas i u svetu. [18]

Kod teških i psihotičnih depresija pacijenti su nezainteresovani, bezvoljni, nepreduzimljivi, izrazito neraspoloženi i imaju pesimistički odnos prema svom stanju i predstojećoj budućnosti, što im potpuno ili delimično umanjuje ne samo radnu nego i poslovnu sposobnost (*sposobnost za brigu o sebi i svojim interesima u celini, kao i kontraktualnu sposobnost tj. sposobnost za rasudjivanje i razumno volju u vreme sačinjavanja pravnih poslova kao što su razni ugovori ili testamenti*). [19]

Kod blagih i umerenih afektivnih poremećaja, za razliku od radne sposobnosti, poslovna sposobnost ne trpi izrazite promene i ona je najčešće očuvana. Naravno, ovo zahteva individualnu procenu u odnosu na konkretnu pravnu radnju, uz analizu relevantnih medicinskih i socijalnih činilaca. Hronifikacija afektivnih poremećaja, pa čak i onih lakših, može biti razlog za umanjivanje radno-profesionalnih sposobnosti pacijenta i stvaranje određenog stepena radnog invaliditeta. U ovim procenama, osim objektivnog kliničkog stanja, treba sagledavati i prirodu posla koju pacijent obavlja, mogućnosti eventualnog dobrog profesionalnog funkcionisanja na nekom drugom radnom mestu, kao i druge okolnosti od značaja za davanje *mišljenja o radnoj sposobnosti* ovih lica. Međutim, izuzetno delikatan problem u ovim slučajevima predstavlja procena radne sposobnosti kod specifičnih profesija

kao što su npr. vozači, kontrolori letenja, piloti ili osobe čiji posao zahteva nošenje i upotrebu oružja. Ipak, razvoj farmakoterapije tokom proteklih decenija omogućio je koncept psihijatrije otvorenih vrata sa dugim fazama remisije i kvalitetnog psihosocijalnog funkcionisanja za većinu depresivnih bolesnika kada su im i radna, i poslovna sposobnost očuvane. [20]

Na kraju treba spomenuti jednu od najvažnijih oblasti medicinskog veštačenja uopšte, a to je *veštačenje nematerijalne štete*. Ovde se dakle od lekara veštaka očekuje da proceni da li je, kod oštećenog, kao posledica psihičkih i/ili telesnih povreda došlo do značajnog poremećaja duševne ravnoteže, tj. do narušavanja tzv. "nematerijalnih prava ličnosti" koje se ispoljava u jednom od pravno relevantnih vidova nematerijalne štete koji, u smislu Zakona o obligacionim odnosima, podrazumevaju - strah, fizički bol i duševni bol. Depresija, upravo, predstavlja najneposredniji klinički korelat "neugodnih osećaja, patnje, gubitka životne radosti" što čine duševni bol kao jedan od osnovnih vidova neimovinske štete [21,22].

LITERATURA

1. Jevtić DM. Sudska psihopatologija. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb 1966: 362-5.
2. Kapamadžija B: Forenzička psihijatrija. Dnevnik, Novi Sad 1989: 57-9.
3. Ćirić Z. Osnovi sudske psihijatrije. Bona Fides, Niš 2004: 211-9.
4. Marić J, Lukić M. Pravna medicina. Beograd, 1998: 99-101.
5. Arseneault L, Moffitt TE, Caspi A, Taylor PJ, Silva PA. Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 979-86.
6. Collins P, White T. Depression, homicide and diminished responsibility. *Med Sci Law*. 2003; 43: 195-202.
7. Raderstorf M. Mothers who kill. The crime of infanticide. *Int J Law Psychiatry*. 2001; 24:71-80.
8. Durkheim E. Suicide. The Free Press. New York 1951.
9. Roy A. Suicide. In: Kaplan HI, Sadock BJ: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Williams & Wilkins, Philadelphia, 1995: 1739-51.
10. Milovanović M. Samubistvo. Scientia, Beograd 1929.
11. Šakić S, Jovanović A. Mentalni poremećaji kod samoubica sa somatskim apelom. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 1986; 114: 939-46.
12. Milčinski L. Suicidalnost. U: Kecmanović D. *Psihijatrija*. Medicinska Knjiga Beograd-Zagreb, Svetlost 1989: 1047-81.
13. Marić J, Jovanović A. Forenzički i etički aspekti urgentnih stanja u psihijatriji. U: Vučović D. *Urgentna medicina*. Obeležja, Beograd, 2002: 516-20.
14. Botello TE, Weinberger LE, Gross BH. Psychological Autopsy. In: Rosner R ed.: *Principles and Practice of Forensic Psychiatry*. Arnold 1998: 88-92.
15. Blum B, Eth S. Forensic Issues. In: *The Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry VII on CD-ROM*, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
16. Kovačević R. Forenzička psihijatrija. Grafpromet, Beograd 2000: 120-2.

17. Sahu G, Mohanty S, Dash JK. Vulnerable victims of sexual assault. *Med Sci Law*. 2005; 45: 256-60.
18. Raderstorf M. Depression - the occupational disability of the new millennium. *Case Manager*. 2001; 12: 57-61.
19. Draškić, M. Gradjansko-pravni status duševnih bolesnika. *Engrami*. 1997; 19: 53-61.
20. Kaličanin P. *Medicinska etika i medicinsko pravo*. Kramer Print, Zemun 1999.
21. Palmović V, Turčin R, Vimpulšek Ž (ed.). *Medicinska veštačenja u sudskoj praksi*. Centar za forenzičku psihijatriju, Psihijatrijska bolnica Vrapče, 1976.
22. Bobar K (ed.). *Dokazi i dokazna snaga*. Glosarijum, Beograd, 2003.

UPUTSTVO AUTORIMA

Uredništvo časopisa „Acta Clinica“ moli autore da se prilikom pripreme i obrade tekstova pridržavaju sledećih uputstava.

Časopis je namenjen lekarima opšte medicine, specijalistima pojedinih medicinskih grana i stručnjacima iz drugih biomedicinskih oblasti. Časopis objavljuje stručne i naučne radove po pozivu gosta urednika za svaki tematski broj. Radovi treba da budu pripremljeni u formi preglednih radova. Gost urednik kontaktira saradnike tematske sveske tokom procesa pripreme tekstova, vrši stilsko i tehničko usklađivanje tekstova prema zahtevima u uputstvu časopisa, a zatim ih dostavlja uredništvu. Gost urednik dostavlja uredništvu časopisa i korigovane verzije radova prema zahtevima recenzentskog tima.

Radovi se dostavljaju u dva primerka, odštampani na laserskom štampaču, samo na jednoj strani bele hartije formata A4, dvostrukim proredom sa najviše 30 redova po strani i sa marginom od najmanje 3 cm. Dozvoljeni obim rukopisa koji uključuje sažetak, sve priloge i spisak literature treba da iznosi do 15 stranica. Pored štampane verzije, tekstualna verzija rada se šalje u obliku elektronske forme, na disketi od 3,5“ (inča) za PC kompatibilne računare uz korišćenje Word for Windows programa za obradu teksta.

Prilozi u obliku tabela, crteža, grafikona i sl. trebalo bi da budu izrađeni u nekom od PC kompatibilnih programa, snimljeni u nekom od uobičajenih grafičkih formata i odštampani na laserskom štampaču ili nacrtani tušem na paus papiru. Svaki prilog treba da bude pripremljen na posebnom listu papira, odnosno snimljen u posebnom dokumentu na disketi koja sadrži tekstualnu verziju rada. Na poleđini svakog odštampanog priloga treba ispisati broj koji će prilog nositi u radu kao i naziv rada uz koji se prilaže. Na posebnoj strani se navode naslovi i legende uz svaki prilog, otkucani dvostrukim proredom. Svaka tabela se priprema na posebnoj strani, dvostrukim proredom, uključujući i naslov kome prethodi redni broj tabele. U rukopisu treba označiti mesto na kome bi trebalo da se nalazi prilog. Uz rad se dostavljaju originali slika (fotografije, slajdovi, rentgenski, CT i MR snimci, itd). Troškove štampanja kolor slika u radu snosi sam autor teksta.

Prva strana rukopisa sadrži **Naslov** rada na srpskom jeziku koji treba da bude kratak, jasan i bez skraćenica. Zatim slede puna imena i prezimena autora, bez titula ili akademskih zvanja. U sledećem redu se navode ustanove u kojima pojedini autori rade uz njihovo povezivanje sa odgovarajućim imenima autora brojevima u superskriptu. Na ovoj stranici se naznačava i kratki naslov rada do 40 karaktera. U dnu stranice se navodi „Adresa autora“ uz navođenje imena i prezimena prvog autora, titule, pune poštanske adrese i eventualno e-mail adrese.

Sažetak na srpskom jeziku i **Abstract** na engleskom jeziku dužine do 250 reči predstavljaju sledeće dve strane rukopisa. U vrhu strana se navodi pun naziv rada na srpskom, odnosno engleskom jeziku bez imena autora i naziva njihovih institucija. Na kraju ovih stranica se navodi do pet ključnih reči (Key words).

Predlaže se da sadržaj rukopisa bude podeljen odgovarajućim podnaslovima na manje celine. Ukoliko se u tekstu rada koriste skraćenice, potrebno je da se pri prvom njihovom pominjanju u tekstu ispišu punim nazivom. Predlaže se korišćenje generičkih naziva lekova, a ukoliko je neophodno, zaštićena imena lekova u tekstu navoditi velikim slovima. Predlaže se korišćenje SI mernih jedinica ukoliko nije međunarodno drugačije prihvaćeno.

Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u srednjoj zagradi prema redosledu pojavljivanja. U popisu literature na kraju teksta, citirane literature podatke poredati po redosledu po kojem se prvi put pojavljuju u tekstu. Nazivi časopisa se skraćuju kao u Index Medicusu. Koristiti Vankuverski stil citiranja (za detalje videti N Engl J Med 1997; 336 (4): 309-15). Ukoliko je preko šest autora, navesti prvih šest i dodati „et al“.

Članci u časopisima:

Originalni rad:

Williams CL, Nishihara M, Thalabard J-C, Grosser PM, Hotchkiss J, Knobil E. Corticotropin-releasing factor (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 133-7.

Editorial:

Tomkin GH. Diabetic vascular disease and the rising star of Protein Kinase C (editorial). *Diabetologia* 2001; 44: 657-8

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

Sveska sa suplementom:

Myers BD. Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. *J Hypertens* 1990; 8 (1 Suppl): 41S-46S

Sažetak u časopisu:

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* (abstract). *Clin Res* 1987; 35: 475A.

Knjige i druge monografije:

Jedan ili više autora:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Poglavlje u knjizi:

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. U: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders,1974: 457-72.

Rad u zborniku radova:

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. U: Gammage RB, Knye SV, eds. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium: 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis,1985: 69-78.

Disertacije i teze:

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Disertacija. Berkley, California: University of California,1965.

Rukopisi koji uključuju sve priloge u papirnoj formi i elektronskoj formi na disketi, kao i originale slika, šalju se na adresu:

**Uredništvo ACTA CLINICA
Klinički centar Srbije
Pasterova 2
11000 Beograd**

Rukopisi i ostali priloženi materijali se ne vraćaju autorima.

Klinički centar Srbije, Beograd

ACTA CLINICA
Volumen 5, Broj 3
Oktobar 2005.

ISSN 1451-1134

Tiraž: 1000 primeraka

Štampa: PRIZMA, Kragujevac

Štampano u Srbiji